



FACULTAD DE MEDICINA

EL TRATAMIENTO CON AGONISTAS
DOPAMINÉRGICOS EN PACIENTES CON
HIPERPROLACTINEMIA Y/O ACROMEGALIA NO
INCREMENTA EL NÚMERO DE VALVULOPATÍAS
CARDÍACAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO
OBSERVACIONAL A DIEZ AÑOS

TESIS DOCTORAL

Marco Antonio Puma Duque.

Madrid, 2017.

A Paulina

*Por su amor incondicional
a pesar del tiempo que no le he dedicado.*

A Salomé, Marco y Ángela

*Por cada sonrisa e interrupción.
Por ser capaces de sacar lo mejor de mí
en medio del cansancio de mis largas jornadas.*

RESUMEN

Introducción

La hiperprolactinemia de diferente etiología es la más frecuente de las patologías hipofisarias. El tratamiento principal consiste en la utilización de agonistas dopaminérgicos. El empleo de estos fármacos se ha asociado con la aparición de efectos adversos a nivel cardíaco, especialmente valvulopatías. Dichos efectos se han podido constatar especialmente en tratamiento con fármacos a altas dosis y que tradicionalmente se usaban para el manejo de la enfermedad de Parkinson. Actualmente la gran mayoría de estos fármacos tienen un uso muy limitado, y aquellos que se emplean para la hiperprolactinemia, generalmente se utilizan a dosis muy pequeñas y su uso parece efectivo y seguro.

Hipótesis:

El empleo a largo plazo de agonistas dopaminérgicos en el manejo de los pacientes con prolactinomas y acromegalia, no está relacionado con un incremento de valvulopatías cardíacas clínicamente relevantes.

Objetivos:

1. Determinar si existe diferencia en la aparición de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas, al comparar los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en un periodo posterior, después de varios años.
2. Comparar la prevalencia de valvulopatías clínicamente significativas según la dosis media acumulada de agonista dopaminérgico empleado.

Métodos:

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional con pacientes diagnosticados de hiperprolactinemia, pertenecientes al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Se realizó un ecocardiograma transtorácico antes del inicio del tratamiento y 5 años o más después de la instauración de dicho tratamiento.

Resultados:

La prevalencia de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas no fue superior al comparar los hallazgos de los ecocardiogramas transtorácicos de los pacientes antes y después del tratamiento.

Discusión:

Existen estudios sobre todo de tipo retrospectivo que han encontrado algún incremento en la prevalencia de valvulopatías cardíacas en los pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos por prolactinomas y acromegalia. El tratamiento con estos fármacos resulta imprescindible en muchas ocasiones ya que tienen una alta eficacia y evitan el manejo quirúrgico de muchos tumores. Consecuentemente, ofrecer datos científicos sobre la seguridad cardíaca a largo plazo de estas moléculas, conlleva especial interés e importancia. De todas formas, aun en los estudios que encontraron alguna relación con las valvulopatías cardíacas, éstas fueron leves y no presentaron ninguna repercusión hemodinámica que obligara a la suspensión por este motivo. Dado el incremento en el diagnóstico de distintas entidades relacionadas con hiperprolactinemia, los datos que aporta este estudio son relevantes ahora y cobrarán aún mayor relevancia en el futuro.

Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con prolactinomas y acromegalia con agonistas dopaminérgicos según los protocolos y dosis actuales, parece seguro y no está relacionado con un mayor incremento de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas.

ABSTRACT

Introduction

Hyperprolactinemia is the most common problem in pituitary disease. The treatment of choice in most of the patients is the use of dopaminergic agonists. Cardiac valve disease has been observed in patients treated with these drugs especially in people with Parkinson's disease who generally use high doses different from those employed in endocrinology diseases. Nowadays, the low doses of dopaminergic agonists used in patients with hyperprolactinemia seem to be effective and safe.

Hypothesis

The treatment with dopaminergic agonists in patients with prolactinomas and acromegaly for a long period of time is not related to an increase in cardiac valve disease.

Objectives:

1. Establish if there is a difference in the prevalence of cardiac valve disease when compare ultrasounds from patients before the beginning of the treatment and after a long period of time.
2. Compare the prevalence of cardiac valve disease depending on the median cumulative dose of cabergoline.

Methods:

A prospective, long-term study was performed at La Paz University Hospital in Madrid, including patients diagnosed of hyperprolactinemia. All patients underwent complete transthoracic echocardiographic studies at baseline and during long-term prospective surveillance.

Results:

The prevalence of cardiac valve disease in patients with prolactinomas and acromegaly treated with dopaminergic agonists was not different when complete transthoracic ultrasounds were compared at baseline and after a long-term following.

Discussion

Some retrospective studies have found an increase in the prevalence of cardiac valve disease in patients with prolactinomas treated with dopaminergic agonists. If we consider that the treatment with these drugs may be essential in some circumstances due to their effectiveness and because they are able to avoid surgeries in most of the patients, scientific data about the long-term safeness of these molecules are especially important. Anyway, those studies which found some relationship between dopaminergic agonists and cardiac valve disease, they were not clinically significant. As an increase in the diagnosis of diseases which are related with hyperprolactinemia may be possible; data from studies the same as this one, are relevant nowadays and possibly even more in the future.

Conclusions

The treatment of patients with prolactinomas and acromegaly with dopaminergic agonists using doses and current guidelines seems to be safe and is not related to an increase in cardiac valve disease.

Agradecimientos

Quiero hacer llegar mis muestras de gratitud a todas aquellas personas que de una u otra forma y a lo largo de todo este tiempo, han colaborado para que este trabajo finalmente pueda ver la luz. Por sus diversos aportes tanto desde el punto de vista científico como personal que me han brindado, me brindan y creo que me brindarán en el futuro. Por la confianza que han depositado en mí para diferentes tipos de proyectos.

Mi primer agradecimiento a esa fuerza intangible, invisible e inefable que va más allá de nuestras palabras pero que está allí haciendo que cada momento parezca aislado y casual. Con sus múltiples nombres y preceptos ha sabido guiar mi camino y lo sigue haciendo. Quizá algún día, esa misma ciencia que aún no te puede ver; demuestre que estás ahí, esquivo y escondido, detrás del método científico y de los átomos y moléculas.

Agradezco a mi padre por su ejemplo, trabajo abnegado diario y por ser mi mayor ejemplo a seguir. A mis dos madres, por su apoyo y cariño a pesar de la distancia; cada una supo enseñarme una visión distinta de la vida y convertirme en quien ahora soy. Gracias a toda mi familia, que directa o indirectamente ha sabido hacerme sentir amado

y apreciado. La semilla que sembraron en mí al otro lado del océano sigue dando sus frutos aquí en tierras lejanas.

Mi más profunda gratitud a la Profesora Cristina Álvarez Escolá propulsora y directora de esta tesis. A través del trabajo diario que me ha transmitido en el manejo de sus pacientes, ha despertado mi interés en la intrincada y caprichosa hipófisis. Es y será siempre para mí una fuente de conocimiento, entrega y abnegación; además de ser una persona a la que respeto, admiro y tengo un especial cariño.

Estoy en deuda con el Profesor Luis Felipe Pallardo, persona íntegra, carismática y del más alto valor personal y científico. Su amabilidad desde el primer momento que le conocí, sus palabras de felicitación a la par que sus críticas constructivas me recuerdan que cada día es un reto del que debo salir airoso con valentía, inteligencia y perseverancia. Como se lo dije aquel día que me despedí de mi querido Hospital La Paz, espero que la vida me de todas las herramientas para con esfuerzo, dedicación y humildad; algún día, superar a los grandes maestros que, como él, han sido un gran ejemplo a seguir.

Hago llegar mi agradecimiento a todo el personal del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario la Paz de Madrid y en particular al personal a cargo de la consulta de patología hipofisaria, por su colaboración en la valoración de los pacientes,

solicitud de pruebas y recolección de los datos para esta tesis. La reciente creación de la Unidad de Neuroendocrinología, no hace más que confirmar la excelente labor e innovación que en este tipo de patologías se está realizando desde hace varios años, y que ha sido reconocida como referencia dentro y fuera de España.

También expreso mi reconocimiento al Servicio de Cardiología y Ecocardiografía del Hospital Universitario La Paz en la ejecución e interpretación profesional y cuidadosa de cada prueba realizada. Sin todo este trabajo, la presente tesis hubiese sido imposible de llevar a cabo.

Reconozco y agradezco sinceramente al Departamento de Estadística del Instituto de Investigación del Hospital La Paz (IdiPaz) por su colaboración en la interpretación de datos en la primera parte de este estudio y guía metodológica para la segunda.

Traigo ahora a mi memoria a los compañeros y amigos de la residencia. Por sus aportes científicos y personales. Por sus palabras de aliento. Por su apoyo y afecto. Por todos esos momentos compartidos dentro y fuera del hospital. Ninguna frase podría expresar la admiración que os tengo y lo agradecido que estoy con todos vosotros. Os echo de menos.

A todas aquellas excelentes personas que este camino llamado vida me va regalando día tras día. Espero seguir aprendiendo de vosotros y proyectar vuestro ejemplo en mi vida, pensamiento y acciones.

Finalmente, mi mayor agradecimiento a aquellos seres sin los cuales no podríamos llamarnos ni sentirnos médicos: mi gratitud a todos los pacientes que confían la recuperación de su salud a los diferentes servicios del Hospital La Paz de Madrid, aquel al que estos mismos pacientes han elegido como el mejor de España.

ABREVIATURAS

ACO: anticonceptivo combinado oral.

AD: agonista dopaminérgico.

DS: desviación estándar.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FDA: Food and Drug Administration.

ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors.

MHRA: Autoridad Reguladora de Medicinas y Productos para el cuidado de la Salud del Reino Unido.

MeSH: Medical Subject Headings.

NLM: National Library of Medicine.

PRL: prolactina.

SOP: síndrome de ovario poliquístico.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

TSH: hormona estimulante de tiroides

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Hiperprolactinemia.....	1
1.2. Agonistas dopaminérgicos y valvulopatías cardíacas.....	2
1.3. Mecanismos moleculares.....	4
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
2.1 Justificación.....	9
2.2. HIPÓTESIS.....	14
2.2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL.....	14
2.2.2 HIPÓTESIS OPERATIVA.....	15
2.2.3.HIPÓTESIS ESTADÍSTICA.....	15
2.3 OBJETIVOS.....	16
3. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	17
3.1. DISEÑO.....	17
3.2. PACIENTES.....	17
3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	20
3.3.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.....	22

3.3.2. ECOCARDIOGRAMAS TRANSTORÁCICOS.....	23
3.4. ANÁLISIS.....	25
3.4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	25
3.4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	28
3.4.3. ESTUDIO BIVARIANTE.....	28
4. RESULTADOS.....	28
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	28
4.1.1. PRIMERA FASE.....	28
4.1.1.1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES Y DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EMPLEADOS.....	28
4.1.1.2. RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	32
4.2.1. SEGUNDA FASE.....	41
4.2.1.1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES.....	41
4.2.1.2. RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	51
4.2.1.2.1. TODOS LOS GRUPOS DE PACIENTES.....	51
5. DISCUSIÓN.....	56
5.1 PRIMERA PARTE.....	60
5.2 SEGUNDA PARTE.....	64
5.2.1 PACIENTES CON ACROMEGALIA.....	67

6. CONCLUSIONES.....	72
7. REFERENCIAS.....	74

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1.....	5
Tabla 1.....	30
Tabla 2.....	31
Figura 2.....	34
Figura 3.....	35
Figura 4.....	36
Tabla 3.....	37
Figura 5.....	38
Figura 6.....	39
Figura 7.....	40
Figura 8.....	44
Figura 9.....	45
Figura 10.....	46
Figura 11.....	47
Figura 12.....	48
Figura 13.....	49
Tabla 4.....	50
Figura 14.....	53

Tabla 5.....	54
Figura 15.....	55

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Hiperprolactinemia.

La hiperprolactinemia es probablemente el principal motivo de consulta endocrinológica de causa hipofisaria. La gran mayoría de las veces es un hallazgo transitorio, ocasionado por una alteración de aquellas causas fisiológicas que determinan su elevación: circunstancias de estrés, relaciones sexuales o empleo previo de fármacos o sustancias que alteren la regulación dopaminérgica (antieméticos, antivertiginosos, fármacos psicotrópicos, etc.), entre otros. Puede existir también una elevación secundaria de prolactina, en patologías no hipofisarias como el síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, un porcentaje pequeño, aunque no despreciable de pacientes, tendrán un adenoma hipofisario como responsable de dicha alteración. Algunos individuos también presentarán claros valores de elevación de prolactina; pero sin que se constate una imagen radiológica responsable, es lo que se denomina hiperprolactinemia idiopática.

En cualquier caso, si valoramos en conjunto la patología responsable de la hiperprolactinemia, veremos que su prevalencia es cada vez mayor. Además, si consideramos la mayor expectativa de vida de la población, especialmente femenina y el mayor empleo de análisis realizados en consultas de problemas con incidencia en ascenso,

como por ejemplo la infertilidad; es posible que tanto el número de pacientes con hiperprolactinemia, así como de aquellos casos que sean subsidiarios de tratamiento por diferentes motivos, se incremente de forma sustancial en los próximos años.

La gran mayoría de pacientes con hiperprolactinemia ligeramente elevada no necesitarán ningún tratamiento y dichas cifras generalmente se regularán al suspender aquellas causas que condujeron a su elevación (cuando ello es posible). Sin embargo, muchos pacientes necesitarán establecer un tratamiento adecuado, a veces por varios años.

1.2. Agonistas dopaminérgicos y valvulopatías cardíacas.

En el momento de decidir el tratamiento de un paciente con hiperprolactinemia, deberán tenerse en cuenta múltiples factores; entre ellos: presencia o no de imagen radiológica; edad fértil y deseo de fertilidad, tamaño del adenoma hipofisario en su caso; concomitancia con otras patologías hipofisarias; presencia de signos compresivos de órganos adyacentes; etc. De todas formas, el advenimiento de los distintos agonistas dopaminérgicos ha representado un progreso extraordinario. Generalmente son fármacos bien tolerados, el porcentaje de eficacia es elevado y el más utilizado

actualmente, la cabergolina; tiene una vida media de varios días lo que nos permite una adherencia estupenda al no tener que administrarse diariamente. Esto en conjunto, ha determinado que el porcentaje de pacientes que precisen una intervención quirúrgica por un prolactinoma sea extremadamente bajo.

Sin embargo, debemos considerar que el sistema de regulación dopaminérgica en el ser humano es complejo. A los receptores de dopamina a nivel hipofisario, hay que sumar aquellos presentes a nivel de distintas estructuras cerebrales y otros órganos distantes como el corazón y sus válvulas.

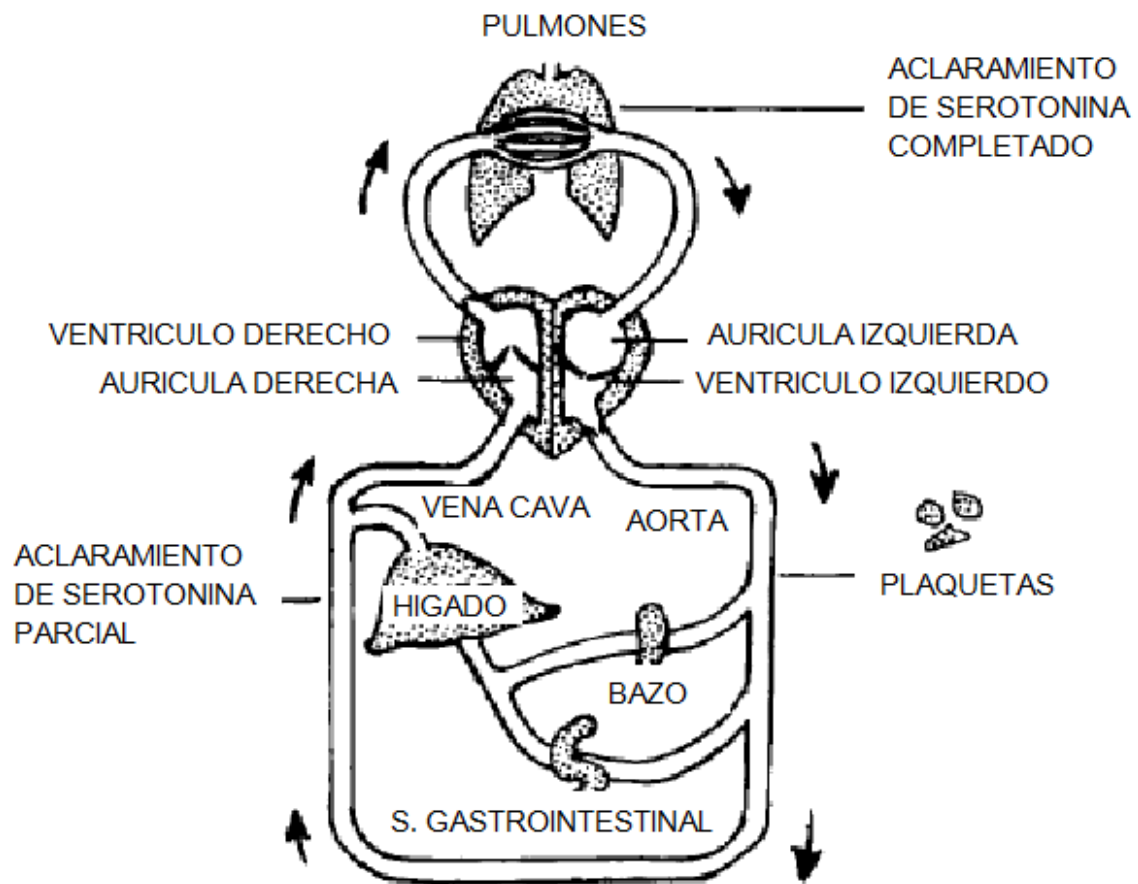
Los agonistas dopaminérgicos por lo tanto se han empleado también en el manejo de otras patologías. Antes del advenimiento de terapias nuevas y más eficaces, fueron fundamentales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en la cual se empleaban a dosis altas y por largos períodos de tiempo. Como cualquier fármaco, al utilizarlo en grandes dosis, la posibilidad de aparición de efectos adversos se incrementaba. Existe una amplia bibliografía que ha reportado la aparición de valvulopatías cardíacas en pacientes en tratamiento de su enfermedad de Parkinson con dosis altas de agonistas dopaminérgicos (1-3).

Otro tipo de fármacos como por ejemplo ciertos anorexígenos empleados en algunos países para la pérdida de peso, como fentermina y fenfluramina, también se han visto relacionados con la aparición de valvulopatías en el corazón. Dichos hallazgos pueden observarse del mismo modo en pacientes con tumores carcinoides de larga evolución. Esto demuestra, que dichos tejidos pueden ser ciertamente vulnerables al exceso de distintas moléculas, ya sea fisiológicas o farmacológicas (4).

1.3. Mecanismos moleculares.

En la patogénesis de las valvulopatías cardíacas se han documentado una combinación de mecanismos patológicos o farmacológicos, capaces de producir niveles elevados de serotonina en sangre que alcanzan las cámaras izquierdas del corazón. Un posible mecanismo podría ser un fallo en el aclaramiento de serotonina por parte de los pulmones (4), como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Aclaramiento de serotonina en humanos. Modificado de Fishman A. (4).



El aclaramiento de la serotonina por parte de los pulmones ya fue observado a principios del siglo pasado. Diferentes autores demostraron que, al excluir los pulmones del circuito sanguíneo, el exceso de serotonina en sangre era capaz de dañar los riñones al producir una intensa vasoconstricción renal. Años más tarde, el mecanismo de aclaramiento pulmonar fue dilucidado, cuando se demostró que la serotonina era removida desde la sangre por el endotelio vascular pulmonar a través de un proceso de transporte dependiente de sodio. Un proceso similar estaría involucrado en la acumulación de serotonina en las terminaciones nerviosas, sinaptosomas y plaquetas. Dentro del endotelio pulmonar esta molécula sufre una desaminación oxidativa en la que participa la monoaminooxidasa (4).

Fármacos como la fentermina o fenfluramina (actualmente retirados del mercado en Europa), eran capaces de producir lesiones valvulares cardíacas histológicamente idénticas a las causadas por un tumor carcinoide metastásico. Además, con ambos fármacos, se demostró que las lesiones eran atribuibles a concentraciones altas de serotonina en sangre. Sin embargo, los sitios de las lesiones diferían de forma importante: En pacientes con tumores carcinoides, las lesiones estaban generalmente confinadas a las cámaras derechas del corazón, mientras que aquellas ocasionadas por estas drogas, se producían fundamentalmente en las cámaras izquierdas. La razón de esta discrepancia puede residir en el rol que los pulmones juegan en el aclaramiento de la serotonina, como se ha comentado con

anterioridad. Cuando los pulmones son normales, como sucede en pacientes con tumores carcinoides, virtualmente toda la serotonina es removida de la circulación; en cambio, cuando los diminutos vasos sanguíneos pulmonares fallan en su función de aclaramiento, niveles tóxicos de serotonina alcanzan y dañan el aparato valvular de las cámaras cardíacas izquierdas.

De todas formas, muchos pacientes con síndrome carcinoide pueden presentar afectación valvular izquierda debido a *shunts* arteriovenosos de izquierda a derecha y viceversa. Por otro lado, en el síndrome carcinoide están involucradas otras sustancias vasoactivas además de la serotonina, motivo por el cual, la afectación valvular y las características clínicas de los pacientes pueden ser muy heterogéneas (4).

Los receptores de serotonina tipo 2B parecen jugar un rol muy importante en la patogénesis de la patología valvular cardíaca. La intensidad del efecto agonista sobre este receptor no es un efecto de clase de los agonistas dopaminérgicos: pergolide y cabergolina han demostrado ejercer una actividad agonista completa, mientras que lisuride y terguride son potentes antagonistas. Los dos principales agonistas dopaminérgicos empleados en el tratamiento de la hiperprolactinemia son cabergolina y bromocriptina. La cabergolina se ha constituido probablemente en el tratamiento de referencia si se consideran en su conjunto datos como eficacia, posología cómoda y

menor potencial de efectos adversos. De todas formas, la bromocriptina continúa siendo un fármaco importante en el manejo de pacientes específicos, por ejemplo, mujeres con deseo gestacional o embarazadas. La bibliografía sobre la posible relación de cabergolina sobre las válvulas cardíacas es extensa, como ya se ha mencionado; sin embargo, la información basada en la evidencia acerca de un posible efecto inductor de fibrosis de bromocriptina es extremadamente limitado. Aunque numerosos casos de fibrosis valvular cardíaca asociada a bromocriptina han sido reportados en la literatura, la mayoría han incluido casos aislados o grupos muy pequeños de pacientes; y, sólo dos estudios han proporcionado datos de prevalencia de regurgitaciones valvulares en pacientes en tratamiento con bromocriptina y siempre en pacientes con enfermedad de Parkinson. Mucho menos conocida es la posible asociación de enfermedad valvular cardíaca con el empleo de bromocriptina en pacientes con prolactinomas (12). Considerando en conjunto los datos disponibles de la literatura médica en el momento actual, si el empleo de cabergolina parece tener un perfil cardiovascular seguro a largo plazo en la mayoría de pacientes, quizá sería de esperar un perfil similar o incluso mejor para bromocriptina.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1 Justificación.

La literatura médica de los últimos años, ha conducido a muchos investigadores a trasladar los hallazgos del manejo de agonistas dopaminérgicos en dosis altas para la enfermedad de Parkinson, a posibles efectos adversos que podrían presentarse también a las dosis generalmente bajas, como las que habitualmente se utilizan en Endocrinología. La literatura científica es amplia al respecto (5-17); sin embargo, los resultados son muy contradictorios; los grupos de pacientes son pequeños y prácticamente la totalidad de bibliografía únicamente ha incluido investigaciones de tipo retrospectivo, con el limitante de relación y aún más de causalidad que esto conlleva.

Dentro de los escasos estudios prospectivos, uno de seguimiento a dos años, no encontró un mayor porcentaje de valvulopatías clínicamente significativas, aunque sí encontró una mayor prevalencia de calcificaciones, sobre todo a nivel de la válvula aórtica y especialmente en el grupo tratado con cabergolina. Este estudio se realizó con pacientes que ya se encontraban en tratamiento previo con agonistas dopaminérgicos durante al menos un año, sin tener un estudio ecocardiográfico antes de empezar el tratamiento (18)

Desde un punto de vista global, son escasos los datos acerca de la prevalencia real de valvulopatías y el perfil clínico en población general; los números acerca del problema que manejamos provienen de registros quirúrgicos registros europeos, que podrían no ser representativos de un ámbito geográfico y social más cercano. En lo que se refiere a España, no existe ningún estudio que nos aporte información al respecto. Por otra parte, la enfermedad valvular cardíaca es un problema en evolución y dinámico en los últimos años, como resultado de diversos factores, entre los que destaca el aumento indudable de las valvulopatías de origen degenerativo por el envejecimiento de la población, con importante comorbilidad, y la desaparición de la fiebre reumática en nuestro país hace algunas décadas. Sin embargo, los cambios demográficos bruscos de los últimos años, con afluencia de población inmigrante, suponen en ocasiones un aumento de casos en pacientes jóvenes, entre ellos mujeres embarazadas, que eran infrecuentes en las últimas dos décadas (19).

Un estudio realizado en Estados Unidos en 2006, encontró una prevalencia de enfermedad valvular cardíaca de 0,7% en individuos con una edad comprendida entre los 18 y 44 años, la cual se incrementaba hasta 13,3 % en la población a partir de 75 años. La prevalencia nacional de enfermedad vascular en este país, con datos corregidos para edad y sexo, se estimó en 2,5% para el año 2000 (20).

Aun cuando existen limitaciones obvias por motivos demográficos, si trasladamos estos datos a la población con hiperprolactinemia que será subsidiaria de tratamiento con agonistas dopaminérgicos, generalmente gente más joven, la prevalencia debería ser escasa. Y si no se dispone de una valoración previa por imagen, resulta imposible saber si un hallazgo anatómico, cualquiera sea éste, está relacionado con el tratamiento implementado; o era simplemente parte de la prevalencia que estamos hablando. Y adicionalmente, en aquellos pacientes que presentan algún tipo de valvulopatía antes de instaurar el tratamiento, nos permitiría saber si éste es capaz de modificarlo de forma adversa.

Aun cuando los estudios prospectivos son insuficientes, un estudio reciente comparó los resultados ecocardiográficos de 100 pacientes antes y tras un lapso de tiempo; con una duración promedio aproximada de 5 años, sin encontrar alteraciones relevantes en cuanto a la afectación valvular o calcificaciones valvulares (21).

Con estos antecedentes, la realización de estudios que permitan observar de forma prospectiva la evolución del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, considerando los hallazgos ecocardiográficos previos y aquellos que se puedan documentar años después, nos permitirá arrojar algo de luz a este asunto, tomar mejores decisiones en el tratamiento de nuestros pacientes y quizá también determinar la necesidad y viabilidad de realizar estudios

adicionales diseñados para buscar una relación causa-efecto, en caso de ser necesario.

En 2007, La FDA de los Estados Unidos de Norteamérica, anunció el retiro voluntario para uso clínico del agonista dopaminérgico pergolide. Un año más tarde, la MHRA del Reino Unido, siguiendo el consejo de la EMA, publicó una actualización para la prescripción segura de agonistas dopaminérgicos, especialmente aquellos con enfermedades endocrinológicas. Estas recomendaciones establecían que siempre se debería realizar un ecocardiograma para descartar valvulopatías cardíacas en todos los pacientes que vayan a empezar un tratamiento con AD, un segundo ecocardiograma debería repetirse a los 3-6 meses de iniciada la terapia, y que adicionalmente deberían repetirse con una periodicidad de entre 6 meses a un año durante el tiempo que dure el tratamiento (15). También contenía consejo acerca de que el tratamiento debería suspenderse si existiera en cualquier momento evidencia ecocardiográfico de empeoramiento de una valvulopatía previa o aparición de una nueva. Si estas recomendaciones fueran completamente aceptadas y aplicadas, tendrían grandes implicaciones para los recursos de salud, a la vez que podrían privar a muchos pacientes de un tratamiento que ha demostrado ser muy efectivo. Usando de base la prevalencia estimada de tumores lactotropos hipofisarios, se ha estimado que un programa de vigilancia como el

que proponen estas guías, requeriría alrededor de 90.000 ecocardiogramas extras por año en el Reino Unido (16).

Los datos actuales plantean múltiples preguntas sobre la mejor estrategia costo-beneficio para el manejo de estos pacientes, elección de fármacos, dosis y duración del tratamiento, entre otras.

2. 2. HIPÓTESIS

2.2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Los agonistas dopaminérgicos han demostrado ejercer un efecto deletéreo sobre distintos tejidos, especialmente sobre el aparato valvular cardíaco cuando son empleados en altas dosis y por un lapso de tiempo prolongado. Sin embargo, no ha podido demostrarse una clara relación causa-efecto de este tratamiento sobre las válvulas cardíacas, cuando se emplea en dosis bajas y por un menor lapso de tiempo.

La cuestión que se plantea es si al comparar los resultados de los estudios ecocardiográficos cardíacos realizados antes del tratamiento y después del mismo en dosis bajas, se encontrarán diferencias que permitan asociar algún efecto adverso en este sentido, y si es así valorar el grado de afectación clínica que estas alteraciones pudiesen determinar.

1.2.2. HIPÓTESIS OPERATIVA

El empleo de fármacos agonistas dopaminérgicos a dosis bajas en el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia y/o acromegalia, no está relacionado con la aparición de valvulopatías cardíacas graves o que conlleven afectación clínica significativa.

1.2.3. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA

El empleo de fármacos agonistas dopaminérgicos a dosis bajas en el tratamiento de pacientes con prolactinomas y/o acromegalia se asocian (H1) o no (H0) de forma significativa ($p < 0,05$) con: aparición de valvulopatías cardíacas graves, afectación clínica y necesidad quirúrgica por este motivo.

1.3. OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de valvulopatías cardíacas en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos de las consultas de Endocrinología de la Dra. Cristina Álvarez Escolá, del Hospital Universitario La Paz de Madrid.
2. Establecer la prevalencia de valvulopatías cardíacas según las dosis diarias y acumuladas de agonistas dopaminérgicos.
3. Comparar la prevalencia de valvulopatías cardíacas de los pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos antes de iniciar el tratamiento y tras tiempo después del mismo.

3. PACIENTES Y METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO

El estudio se llevó a cabo en dos fases:

En la primera fase, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles, en el Hospital Universitario La Paz de Madrid (España), centro de tercer nivel asistencial. El periodo de estudio comprendió los años de 2007-2010.

En la segunda fase, se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional, con los pacientes del mismo centro sanitario. El período de estudio incluyó a los pacientes que se habían estudiado en la fase previa y se extendió hasta el año 2017.

3.2. PACIENTES

En la primera fase, se incluyeron a todos los pacientes de la consulta externa de Endocrinología de la Dra. Cristina Álvarez Escolá del Hospital Universitario La Paz de Madrid, que estuviesen en tratamiento con fármacos agonistas dopaminérgicos por hiperprolactinemia de cualquier etiología.

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos en tratamiento con agonistas dopaminérgicos por hiperprolactinemia y/o acromegalia
- Pacientes en tratamiento que fueran a realizar seguimiento en la consulta externa de Endocrinología de la Dra. Cristina Álvarez Escolá del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Criterios de exclusión:

- Valvulopatías previamente diagnosticadas que pudiesen ser explicadas por otros motivos médicos.
- Presencia de valvulopatías clínicamente sintomáticas por cualquier motivo.
- Empleo de fármacos que pudiesen ocasionar afectación valvular cardiaca.

Empleando los criterios señalados anteriormente, fueron excluidos del estudio nueve pacientes, dejando un total de 81 pacientes.

En la segunda fase, se incluyeron a todos los pacientes de la misma consulta (antiguos y nuevos) y bajo las mismas características. Los criterios de exclusión fueron los mismos.

Se añadió un nuevo criterio de inclusión a los ya existentes:

- No haber empleado fármacos agonistas dopaminérgicos de forma previa al inicio del tratamiento, o haberlo hecho como máximo un año antes del primer ecocardiograma transtorácico.

Bajo estas características, se incluyeron en total 143 pacientes (primera y segunda fase que reunían criterios de inclusión) y que recibirían seguimiento hasta el mes de mayo de 2017.

Criterios éticos:

Este proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación y el Comité Ético (CEIC) del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Se siguieron las normas de buena práctica clínica y los principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos establecidos por la World Medical Association en la declaración de Helsinki.

3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

En la primera fase se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia y/o acromegalia que fueron diagnosticados durante los años 2007-2010. El diagnóstico y tratamiento de cada patología fue realizado según las distintas guías clínicas disponibles para el efecto, a la fecha de cada valoración.

Se realizaron ecocardiogramas transtorácicos en los pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos y en un grupo de 14 pacientes diagnosticados de hiperprolactinemia y que estaban pendientes de iniciarlo y que se empleó como control. Para ello, se contó con la colaboración del Servicio de Cardiología y Ecocardiografía Cardíaca del Hospital La Paz.

Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de los pacientes, en unos casos empleando el sistema de búsqueda informática del hospital y cuando esto no era posible, a partir de la recopilación de datos de forma manual de las historias en formato clásico de papel.

Se determinaron de forma individual las dosis de los fármacos empleados, para su posterior manejo estadístico.

En la segunda fase, se realizó un estudio prospectivo observacional. Se incluyeron todos los pacientes que habían formado parte del primer proceso y que reunían criterios de inclusión para continuar en él. De forma adicional, se solicitaron ecocardiogramas transtorácicos a todos los pacientes de nuevo diagnóstico como paso previo al inicio del tratamiento farmacológico. Finalmente, se realizaron ecocardiogramas de revisión tras un tiempo siempre superior a un año desde el último ecocardiograma. El intervalo y periodicidad de dichas pruebas de imagen fue determinado de forma libre, dependiendo de las características clínicas de cada paciente.

El proceso total de evaluación, incluyendo las dos fases de estudio, corresponde a los pacientes documentados desde mayo de 2007 a mayo de 2017.

3.3.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

El proceso diagnóstico de las distintas patologías que pueden ocasionar hiperprolactinemia se realizó empleando las guías de práctica clínica, publicadas por *The Endocrine Society* en 2011 (21). El tratamiento, como se mencionó en párrafos anteriores, fue establecido siguiendo la práctica clínica habitual de la consulta.

Una vez establecido el diagnóstico y realizado el primer estudio ecocardiográfico, los pacientes recibirían uno de estos fármacos:

1. Bromocriptina: Parlodel 5 mg. Meda Farma S.L.
2. Cabergolina: Dostinex 0,5 mg. Pfizer S.L.
3. Quinagolida: Norprolac con presentaciones de 25, 50 y 75 mcg. Ferring S.A.U.

La duración del tratamiento fue establecida según práctica clínica habitual de la consulta. Los cambios o suspensiones del tratamiento se registrarían en la historia clínica correspondiente, explicando el motivo de dicha conducta.

3.3.2. ECOCARDIOGRAMAS TRANSTORÁCICOS

El estudio de ecocardiografía transtorácico se realizó de acuerdo con los protocolos estándar, previamente establecidos, validados y comercialmente disponibles en un equipo Philips IE33 con transductores específicos para adulto. La información obtenida fue procesada posteriormente en una estación de trabajo XCELERA de la misma marca comercial.

Las exploraciones fueron realizadas por distintos cardiólogos y/o técnicos ecocardiografistas; y posteriormente, todos los resultados fueron evaluados por un médico cardiólogo experto, según los criterios de la Asociación Americana de Ecocardiografía (23). En todos los casos, los profesionales desconocían si el paciente se encontraba o no en tratamiento.

En caso de visualizarse alteraciones valvulares, éstas se reportarían empleando tres diferentes grados de afectación: ausencia (0), leve (1), moderada (2) y grave (3).

Aun cuando diferentes estudios han intentado trasladar la utilidad de distintas mediciones en patología mitral como por ejemplo “tenting área” (21), que si bien es cierto ha demostrado su utilidad en pacientes

con valvulopatías de causa isquémica o en el seguimiento postquirúrgico (24), no existen ahora mismo datos que demuestren su utilidad o que estén correctamente validados en la valoración de alteraciones valvulares por agonistas dopaminérgicos; por tal motivo, este dato ha sido excluido de la investigación actual.

3.4. ANÁLISIS

A continuación, se relatan, de modo ordinal, los pasos seguidos en el análisis del estudio.

3.4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases electrónicas Pubmed. Se corroboró la expresión de búsqueda de acuerdo con el vocabulario MeSH. Los términos más destacados que identificaron los artículos de relevancia fueron “agonistas dopaminérgicos” y “válvulas cardiacas” adicionados en la estrategia. Se limitó la búsqueda a estudios en humanos. Se revisaron las referencias de los artículos de revisión y de aquellos que aludían a patología endocrinológica. Se consultaron las fuentes que hacían referencia a la enfermedad de Parkinson o tumores carcinoides, solo cuando se consideraron de relevancia para el presente trabajo.

Las referencias incluidas en el último apartado de la tesis se adscriben al estilo de citación de la NLM a partir de 2007 y de acuerdo con los requisitos de uniformidad para textos biomédicos revisados por el ICMJE.

El tamaño muestral se calculó empleando el programa informático G*Power versión 3.1.9.2, diseñado por la Universidad de Düsseldorf. Se empleó la media de la prevalencia de valvulopatías en la población general, corregida por edad y sexo, que fue de un 2,5% según Delgado *et al.* (19), resultado que sería detectado en una muestra de 54 pacientes con una potencia del 95% y un nivel de significación del 5%.

3.4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Los datos de los pacientes incluidos se recogieron en una base en formato (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU) versión 19 para Windows para su posterior tratamiento estadístico.

Se procedió en primer lugar a un análisis exploratorio de los datos una vez tabulados. En las variables continuas se comprobó la congruencia de los valores extremos con la medición efectuada, así como la distribución normal reflejada en histogramas. De no darse la distribución normal, se efectuó la transformación logarítmica de la variable. Se obtuvieron las medidas de frecuencia y dispersión correspondientes.

3.4.3. ESTUDIO BIVARIANTE

Se compararon los grupos de pacientes definidos en la metodología. Las comparaciones entre variables cualitativas se efectuaron mediante la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados fue < 5).

Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó la corrección de Yates. La significación estadística se estableció si $p < 0,05$ en cualquier tipo de análisis.

El fin de la selección de las variables a introducir en los modelos finales y de la agrupación de resultados discretos en dicotómicos fue controlar el error alfa o probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera, error que potencialmente se incrementa en la medida de la multiplicidad de las comparaciones efectuadas.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

4.1.1. PRIMERA FASE

4.1.1.1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES Y DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EMPLEADOS

Se reclutaron inicialmente 90 pacientes, de los cuales 9 fueron excluidos por presentar valvulopatías cardíacas sintomáticas de forma previa y/o que podían explicarse por otras causas médicas o farmacológicas.

De esta forma, se incluyeron al estudio 81 pacientes: 37 con microprolactinomas, 31 con macroprolactinomas y 13 con acromegalia con distintos grados de hiperprolactinemia prequirúrgica. El grupo de control estuvo constituido por 17 pacientes sanos emparejados por edad y sexo.

La edad media de nuestros pacientes fue de $42,27 \pm 13,59$ años. El tiempo medio acumulado de exposición al fármaco fue de $6,15 \pm 5,15$ años. El porcentaje de pacientes según el tratamiento farmacológico que emplearon se muestra en la tabla 1.

Las dosis medias acumuladas de cada fármaco durante esta primera fase del estudio se muestran en la tabla 2.

TABLA 1. Distribución de pacientes según el agonista dopaminérgico empleado.

FÁRMACO	PACIENTES
Cabergolina	61
Bromocriptina	16
Quinagolida	4

TABLA 2. Dosis media acumulada de cada fármaco.

FÁRMACO	DOSIS MEDIA ACUMULADA
Cabergolina	232,02 ± 263,25 mg.
Bromocriptina	15783,003 ± 7446,27 mg
Quinagolida	38521,81 ± 83821.84 mg

4.1.1.2. RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Al realizar la comparación de los pacientes en tratamiento con respecto al grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de valvulopatías. Según la válvula implicada los resultados fueron los siguientes: aórtica (17 y 0%, $p=0,12$), mitral (21 y 14,3%, $p=0,72$), pulmonar (0%), tricúspide (11,1 y 14,3%, $p=0,66$). Estos resultados pueden observarse en las figuras 2,3 y 4. La comparación general considerando el número de pacientes puede verse en la tabla 3.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de valvulopatías con respecto al agonista dopaminérgico empleado. Valvulopatía aórtica: Bromocriptina 0%, Cabergolina 21,3 % y Quinagolida 25% ($p =0,12$). Valvulopatía mitral: Bromocriptina 18,8%, Cabergolina 19,7 % y Quinagolida 50% ($p =0,34$). Valvulopatía pulmonar 0% de pacientes en todos los casos. Valvulopatía tricúspide: Bromocriptina 18,8%, Cabergolina 9,8 % y Quinagolida 0% (ningún paciente con este fármaco) ($p =0,46$). Los resultados pueden visualizarse en la figura 5.

Al comparar los datos de las dosis medias acumuladas del fármaco, con respecto al grado de afectación valvular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Dosis acumulada por

debajo de la media: sin valvulopatía 57.5%, valvulopatía leve 42.5%, valvulopatía moderada 0%. Dosis acumulada por encima de la media: sin valvulopatía 65.9%, valvulopatía leve 31.7%, valvulopatía moderada 2.4%. ($p=0,39$). Los datos comparativos de estos pacientes están documentados en la figura 6.

Finalmente; en esta fase, se realizó una comparación de los datos obtenidos según el grado de afectación valvular en relación al tipo de fármaco. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Bromocriptina: sin valvulopatía 75%, valvulopatía leve 25%, valvulopatía moderada 0%. Cabergolina: sin valvulopatía 59%, valvulopatía leve 39%, valvulopatía moderada 1,6%. Quinagolida: sin valvulopatía 50%, valvulopatía leve 50%, valvulopatía moderada 0% ($p= 0,76$). No se encontró ningún paciente con afectación valvular grave. Los resultados pueden observarse en la figura 7.

Figura 2. Prevalencia de valvulopatía aórtica en casos y controles.

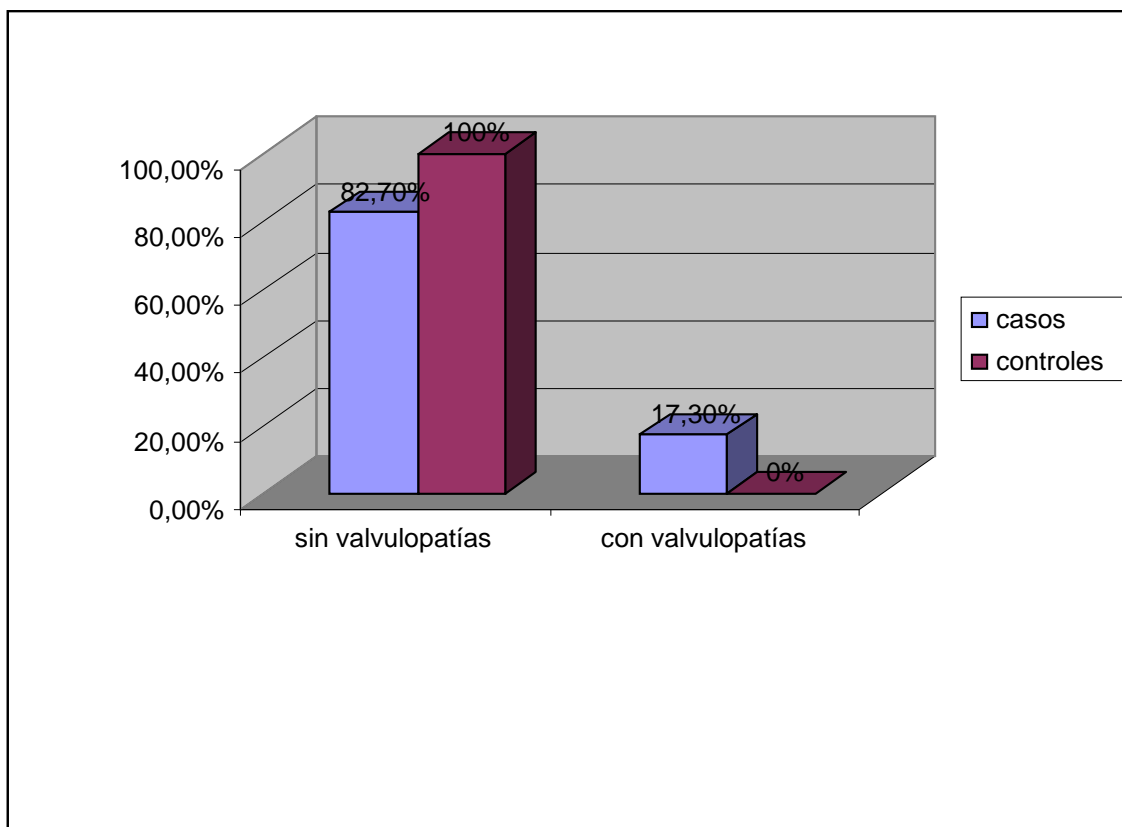


Figura 3. Prevalencia de valvulopatía mitral en casos y controles.

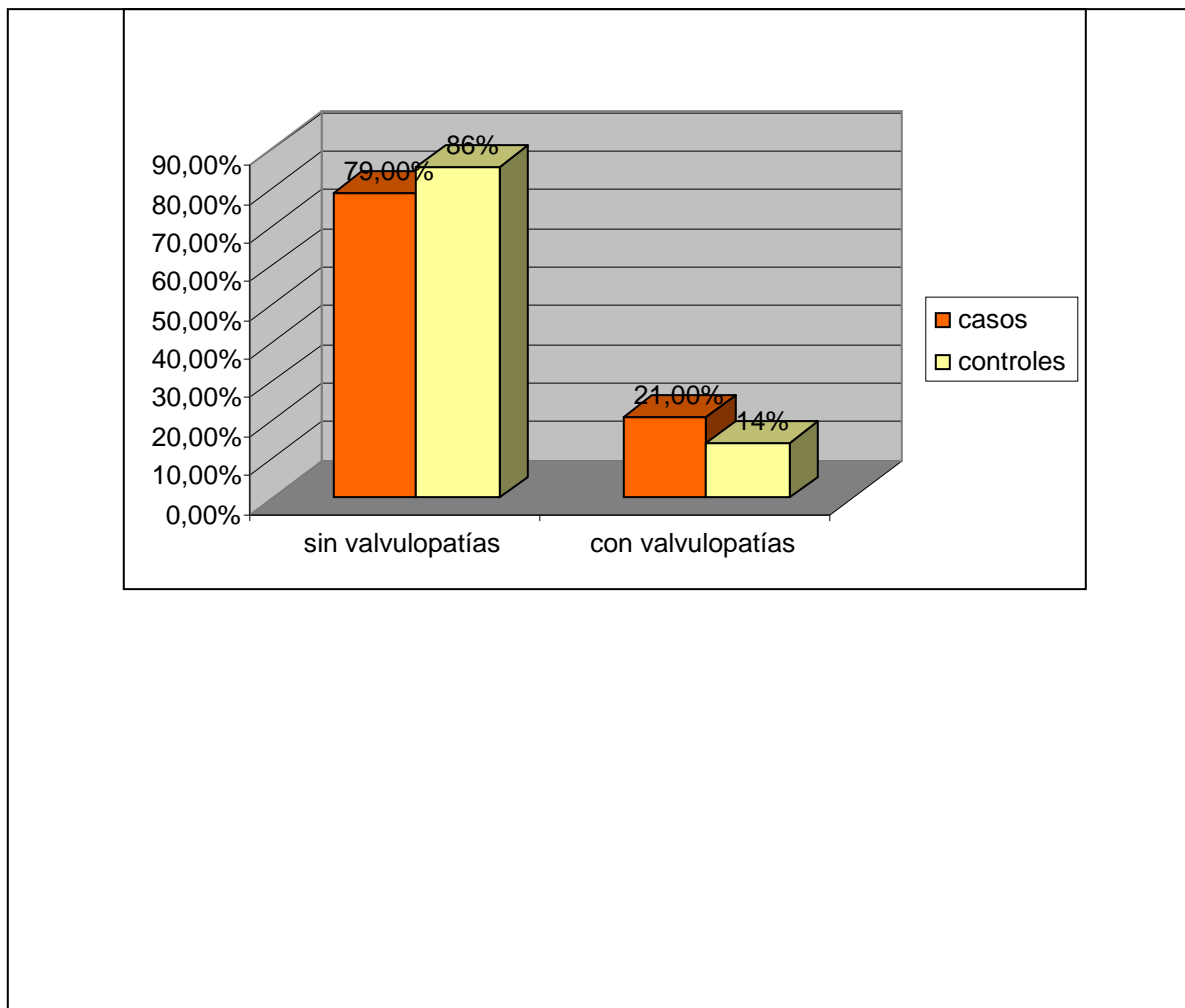


Figura 4. Prevalencia de valvulopatía tricuspídea en casos y controles.

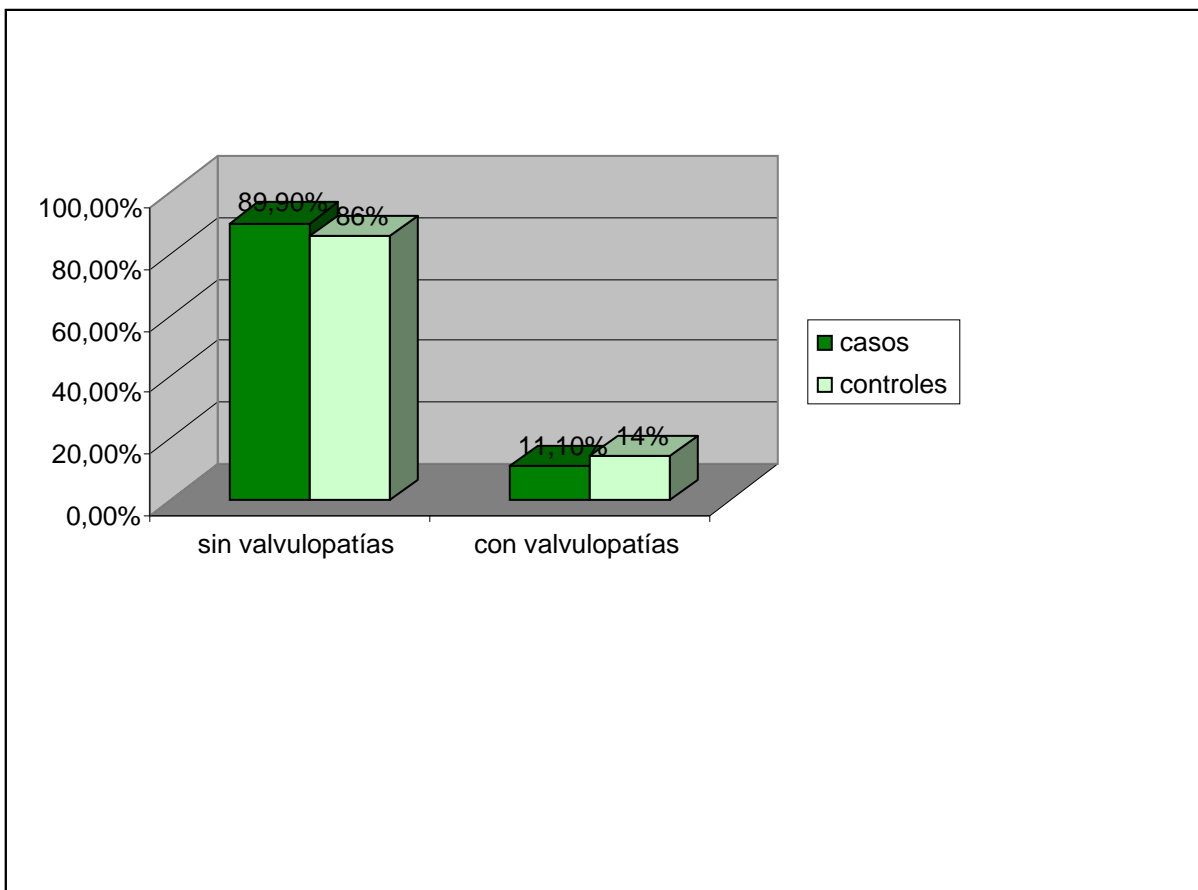


TABLA 3. COMPARATIVA GENERAL DE VALVULOPATÍAS CARDÍACAS EN CASOS Y CONTROLES.

VALVULAS	CASOS SIN VALVULOPATÍAS	CONTROLES SIN VALVULOPATÍAS	CASOS CON VALVULOPATÍAS	CONTROLES CON VALVULOPATÍAS	p
AORTICA	67	0	14	14	0,77
MITRAL	64	12	17	2	0,79
PULMONAR	81	14	0	0	N/A
TRICUSPIDE	73	12	8	2	0,73

Figura 5. Distribución de valvulopatías cardíacas según el agonista dopaminérgico empleado.

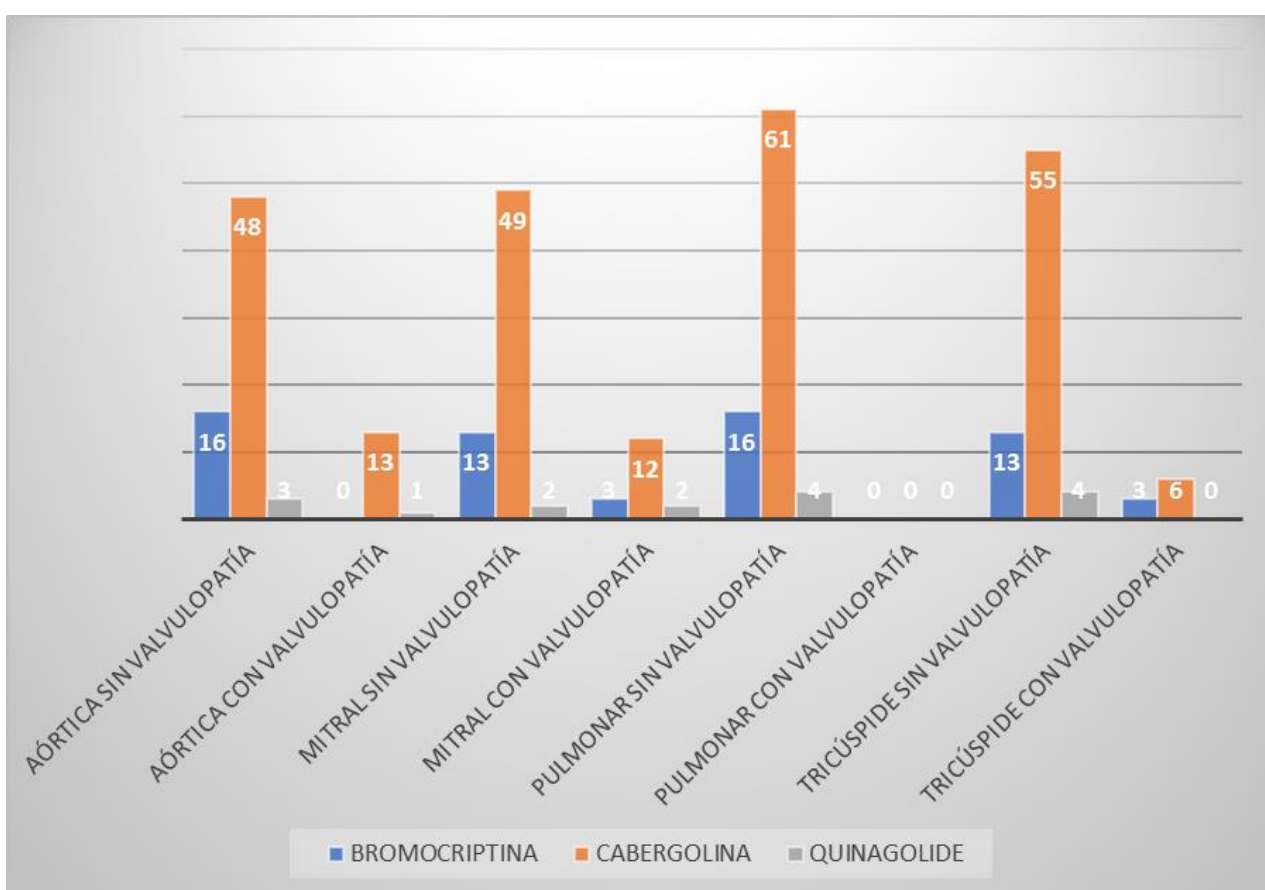


Figura 6. Datos comparativos de afectación valvular cardiaca según las dosis medias acumuladas de agonistas dopaminérgicos.

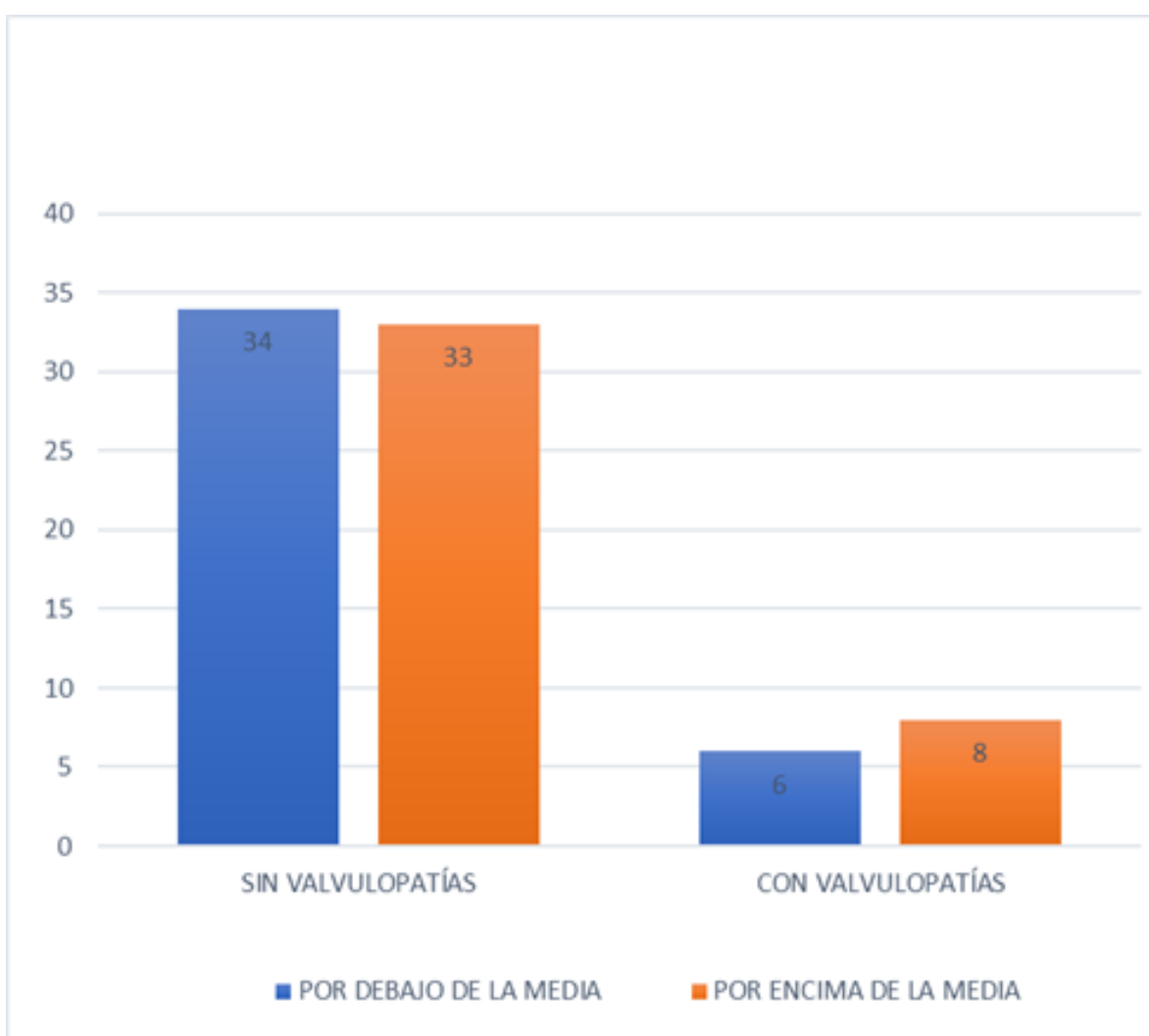
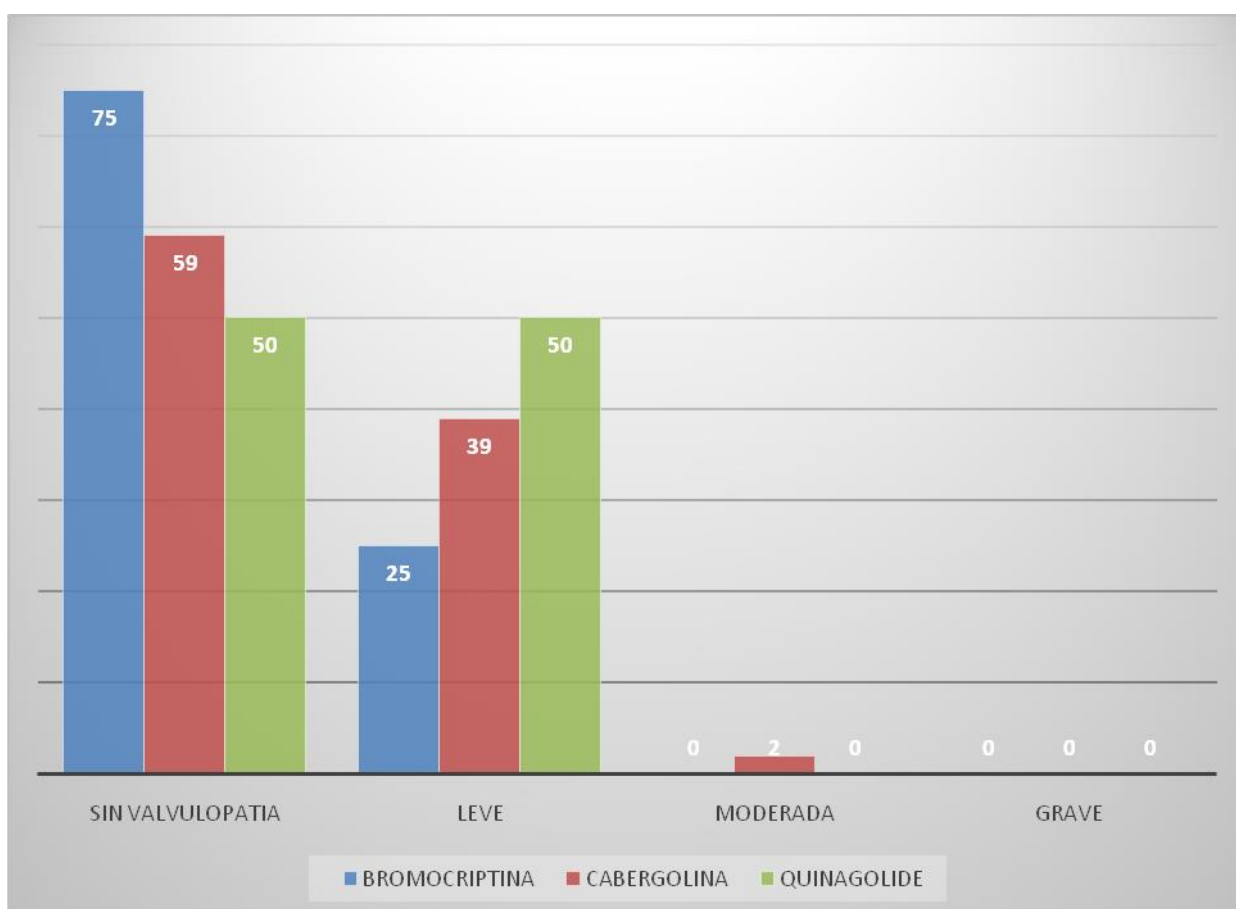


Figura 7. Datos comparativos del porcentaje de afectación valvular cardiaca según el agonista dopaminérgico empleado.



4.2.1. SEGUNDA FASE

4.2.1.1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES

Se reclutaron un total de 143 pacientes para las dos fases del estudio; a quienes, se les realizó el ecocardiograma basal de forma previa al inicio del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

A lo largo del seguimiento, fallecieron 4 pacientes (un caso de tromboembolismo pulmonar, 2 casos de fallo multiorgánico por sepsis de causa urinaria y un caso de ictus hemorrágico); y, 5 fueron excluidos (un caso con síndrome carcinoide, dos casos con pluripatología cardíaca y dos casos de neoplasia endocrina múltiple). De forma adicional se perdieron un total de 67 pacientes por distintos motivos: cambio de hospital, cambio de comunidad autónoma o porque tenían previsto realizar su ecocardiograma de control en fechas posteriores a mayo de 2017. De esta forma, se incluyeron a la segunda parte del estudio 67 pacientes a quienes se les había realizado el ecocardiograma basal y el de control: 52 con hiperprolactinemia y 15 con acromegalia con hiperprolactinemia asociada. Todos los pacientes con hiperprolactinemia incluidos en la fase final del estudio tenían prolactinomas. Éstos se dividían en 43 con microprolactinomas y 9 con macroprolactinomas. De los macroprolactinomas, 4 habían sido intervenidos por vía transesfenoidal en algún momento del tratamiento

y 5 estaban en tratamiento farmacológico exclusivo. Todos los pacientes con acromegalia se trataban de casos con enfermedad activa postcirugía y que se encontraban en tratamiento combinado con análogos de somatostatina y/o pegvisomant. Las características finales del reclutamiento están resumidas en la figura 8.

De los pacientes incluidos en la parte final del estudio, 42 pacientes eran mujeres y 25 pacientes eran hombres. La distribución por sexos está documentada en la figura 9. La edad media de nuestros pacientes fue de $45,63 \pm 15,04$ años. El tiempo medio seguimiento fue de $6,2 \pm 2,28$ años. La mediana de seguimiento fue de 6 años y la moda de seguimiento de 8 años. Estos datos pueden verse en la figura 10. De forma adicional, pueden observarse los valores en meses, semanas y días en las figuras 11, 12 y 13 respectivamente.

Los pacientes en tratamiento con bromocriptina y quinagolide se perdieron a lo largo del estudio. Se habían reclutado en la fase inicial a 16 pacientes en tratamiento con bromocriptina y 4 en tratamiento con quinagolide. Las causas de dicha pérdida de pacientes se deben a las mismas que se documentaron en los párrafos previos, a lo que habría que añadirse aquellas pacientes que lo emplearon de forma puntual en el manejo preconcepcional y durante el embarazo (bromocriptina). Para la fase final todos los pacientes se encontraban en tratamiento con cabergolina. Las dosis medias acumuladas de este fármaco en los pacientes con prolactinomas fueron las siguientes: $514,8 \pm 171,6$ mg

en los pacientes con macroprolactinomas y $343,2 \pm 85,8$ mg en los pacientes con microprolactinomas, respectivamente. La dosis media acumulada de cabergolina en los pacientes con acromegalia fue de 626 ± 313 mg. Estos datos están expresados en la tabla 4.

Figura 8. Resumen del reclutamiento, inclusión y exclusión de pacientes en la fase final del estudio.

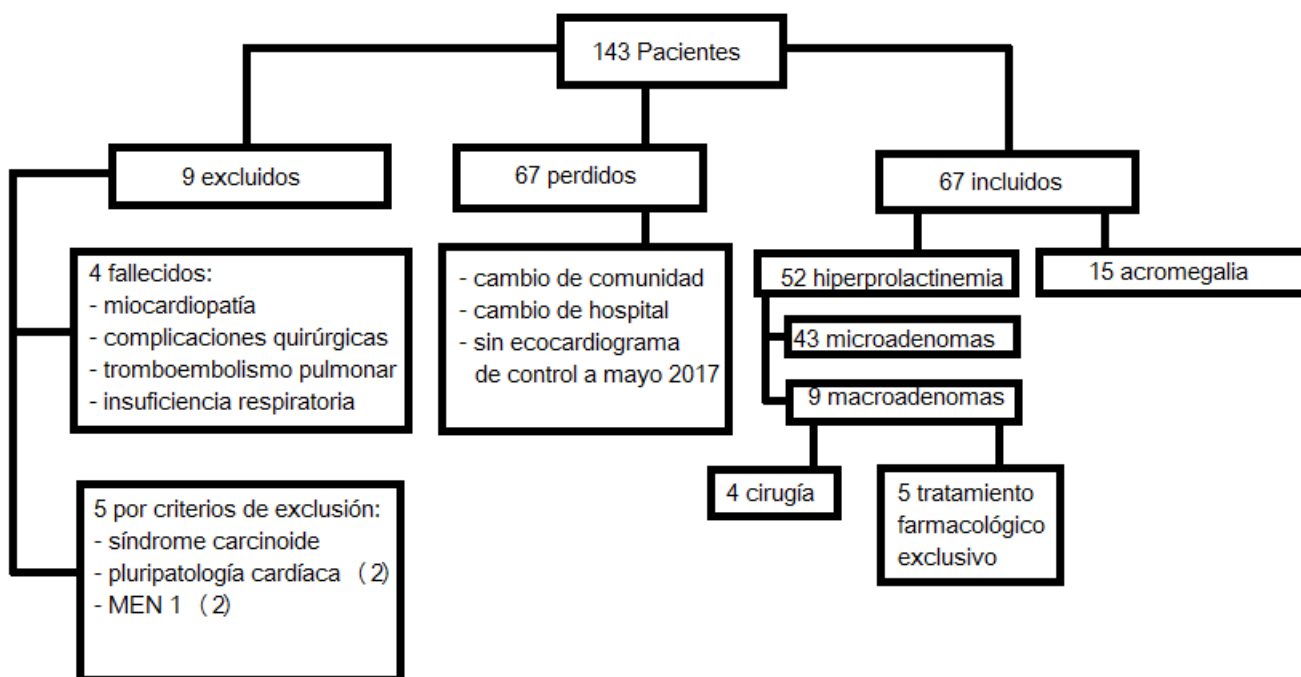


FIGURA 9. Distribución por sexo de los pacientes en la segunda fase del estudio.

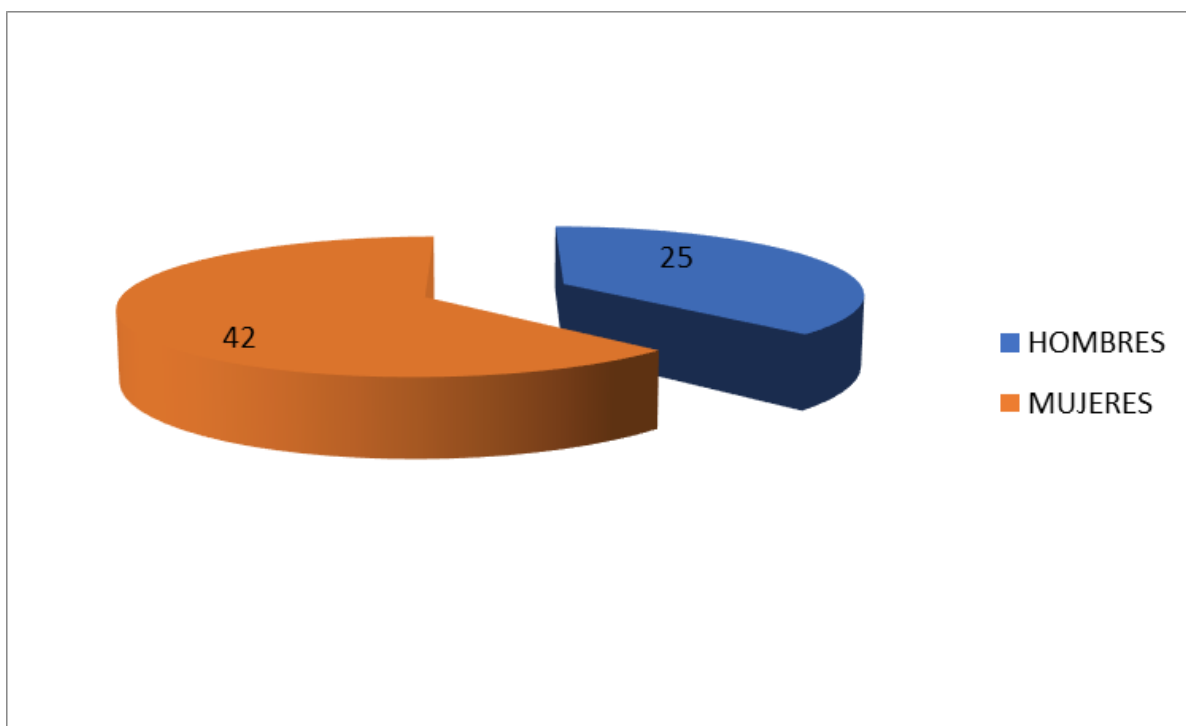


Figura 10. Tiempo medio de seguimiento de los pacientes expresado en años.

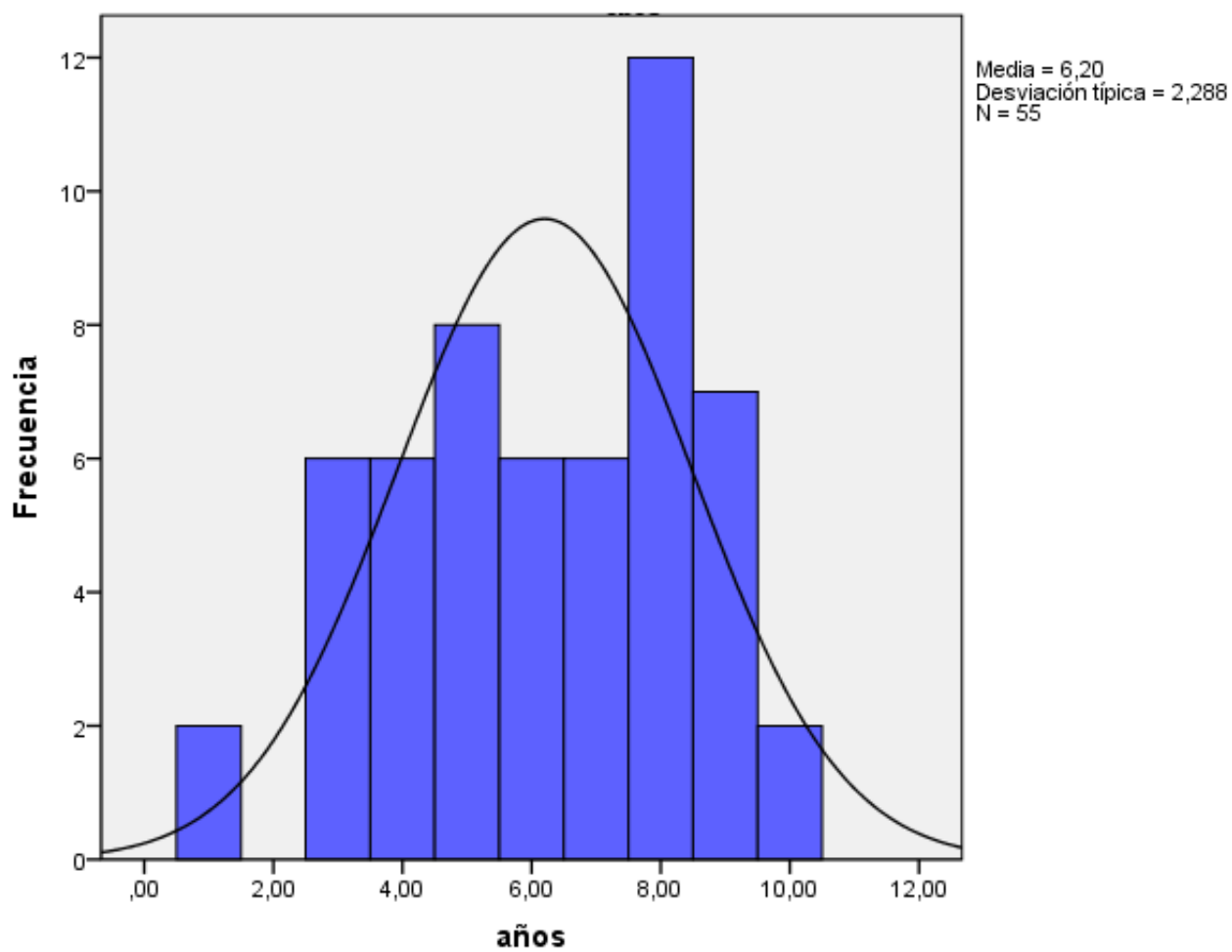


Figura 11. Tiempo medio de seguimiento de los pacientes expresado en meses.

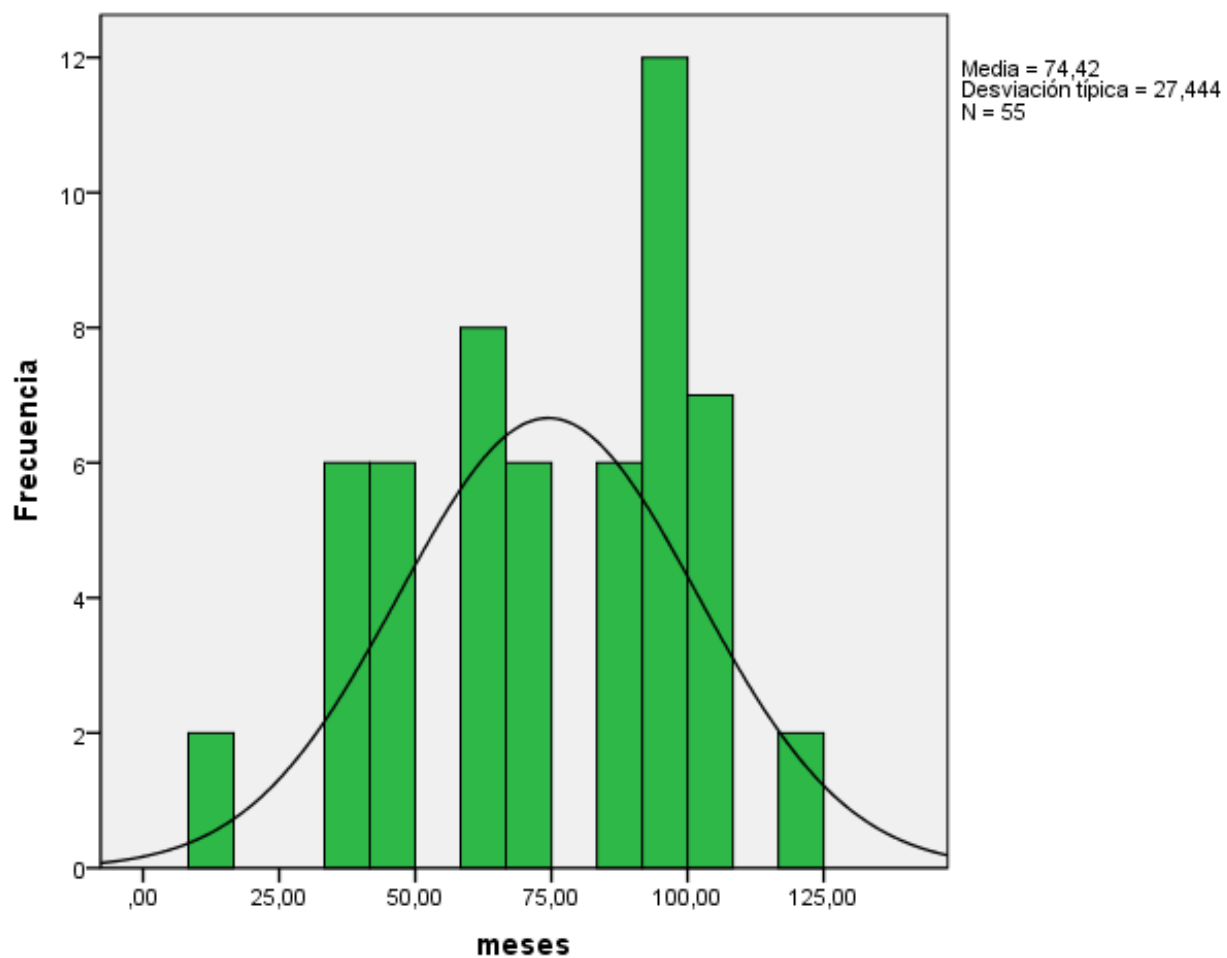


Figura 12. Tiempo medio de seguimiento de los pacientes expresado en semanas.

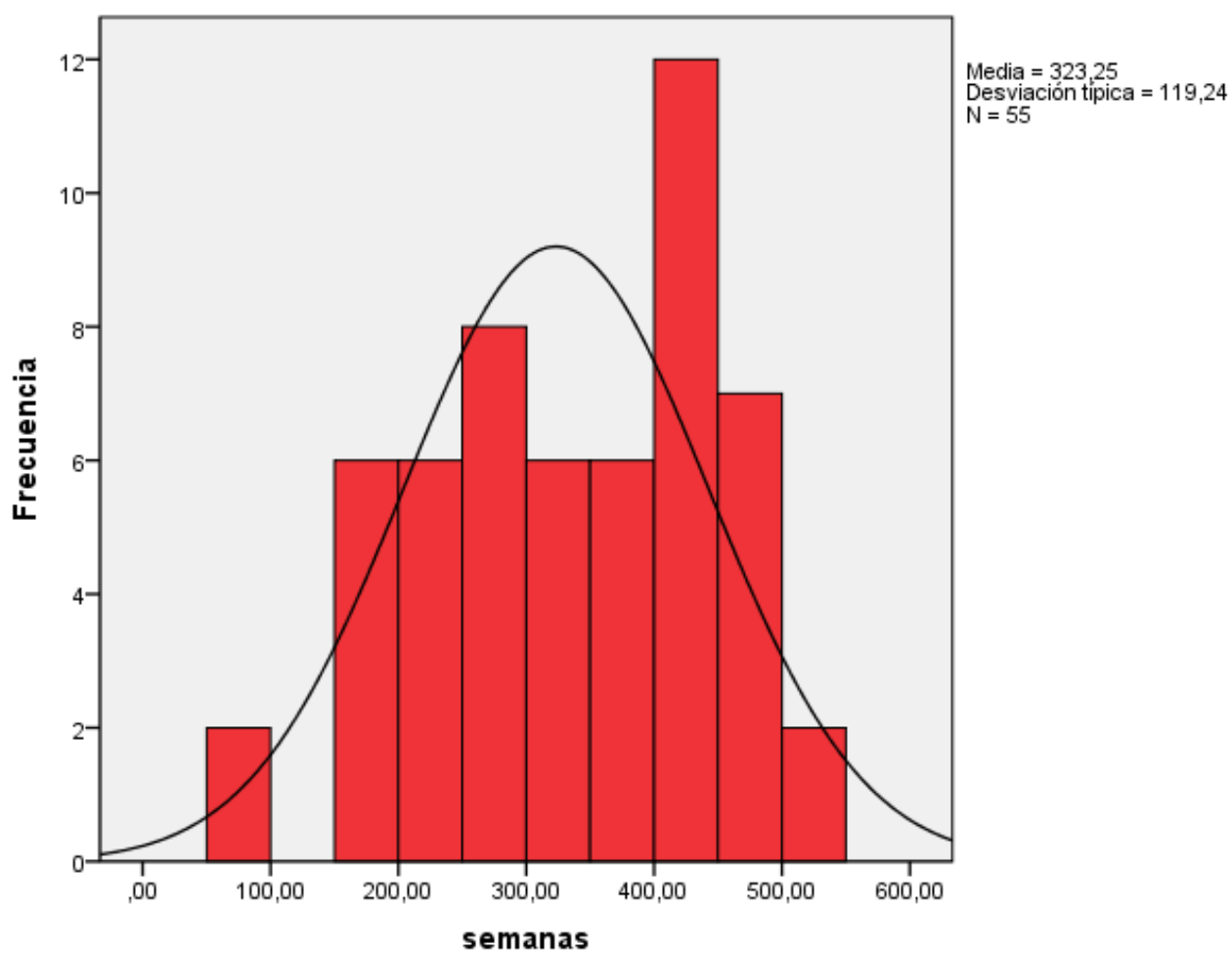


Figura 13. Tiempo medio de seguimiento de los pacientes expresado en días.

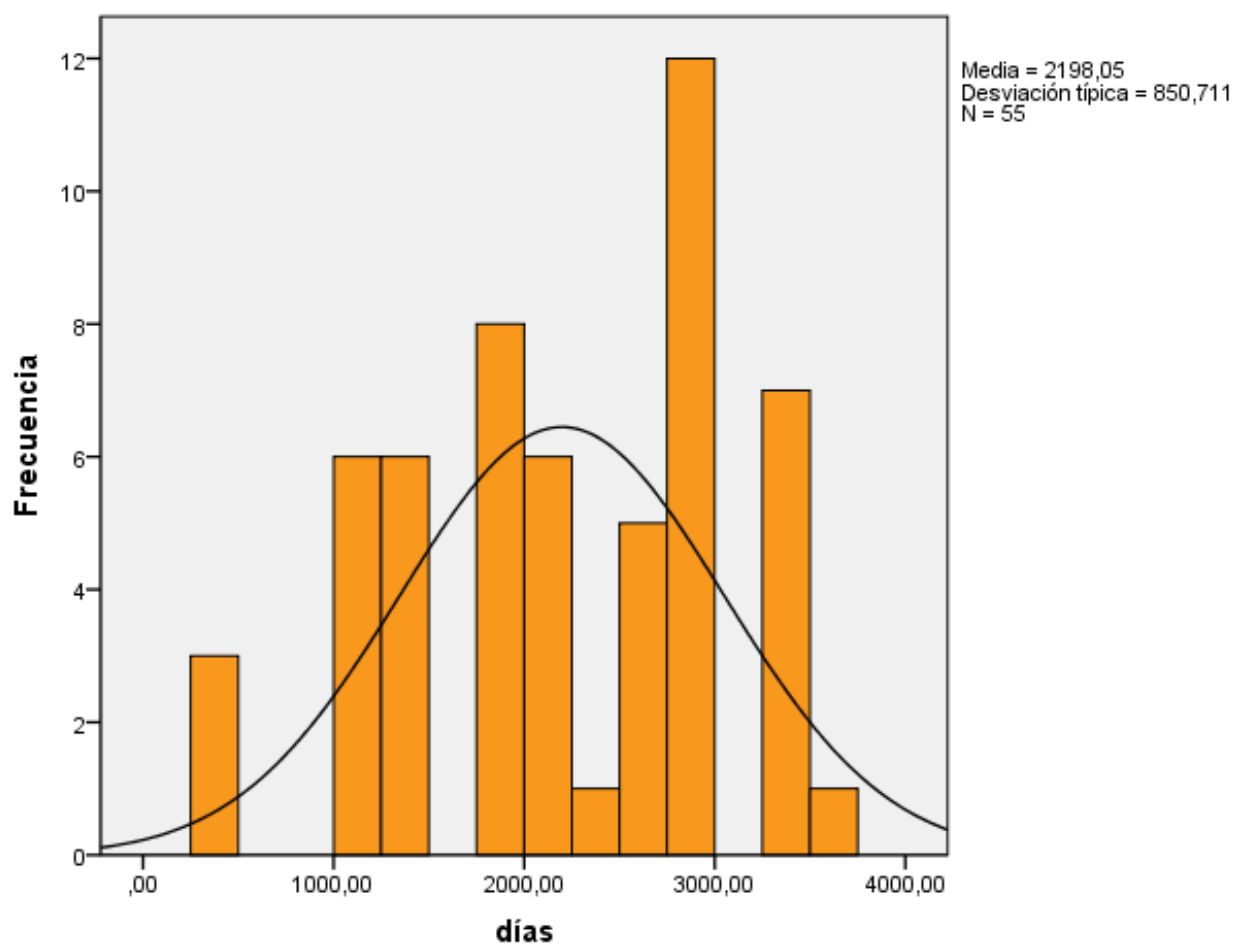


TABLA 4. DOSIS MEDIA ACUMULADA DE CABERGOLINA AL FINAL DEL ESTUDIO.

DIAGNÓSTICO	DOSIS ACUMULADA
MACROPROLACTINOMA	514,8 ± 171,6 mg
MICROPROLACTINOMA	343,2 ± 85,8 mg
ACROMEGALIA	626 ± 313 mg

4.2.1.2. RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

4.2.1.2.1. TODOS LOS GRUPOS DE PACIENTES.

Al realizar la comparación de los datos de los ecocardiogramas basales con respecto a los ecocardiogramas de control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de valvulopatías. Según la válvula implicada y número de pacientes los resultados pre y post tratamiento fueron los siguientes: aórtica 9 y 11, mitral 12 y 20, tricúspide 13 y 24, sin afectación valvular 36 y 33 ($p= 0,30$).

Ningún paciente presentó en el presente estudio afectación valvular pulmonar de ningún tipo; tanto de forma basal, como en la prueba de control. Todas las valvulopatías descritas fueron leves y por lo tanto no se describen valores correspondientes a valvulopatías con afectación moderada o grave. Estos resultados pueden observarse en la figura 14. La comparación general considerando el número de pacientes puede verse en la tabla 5.

4.2.1.2.2. PACIENTES CON ACROMEGALIA.

Se compararon resultados ecocardiográficos pre y post tratamiento en el subgrupo de pacientes con acromegalia y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los valores fueron los siguientes: valvulopatía aórtica: 2 y 4; valvulopatía mitral 1 y 1; valvulopatía tricúspide 2 y 5; sin valvulopatías 10 y 5, respectivamente. Estos datos están recopilados en la figura 15.

Figura 14. Comparación de ecocardiogramas basales y de control posterior al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en todos los pacientes con hiperprolactinemia.

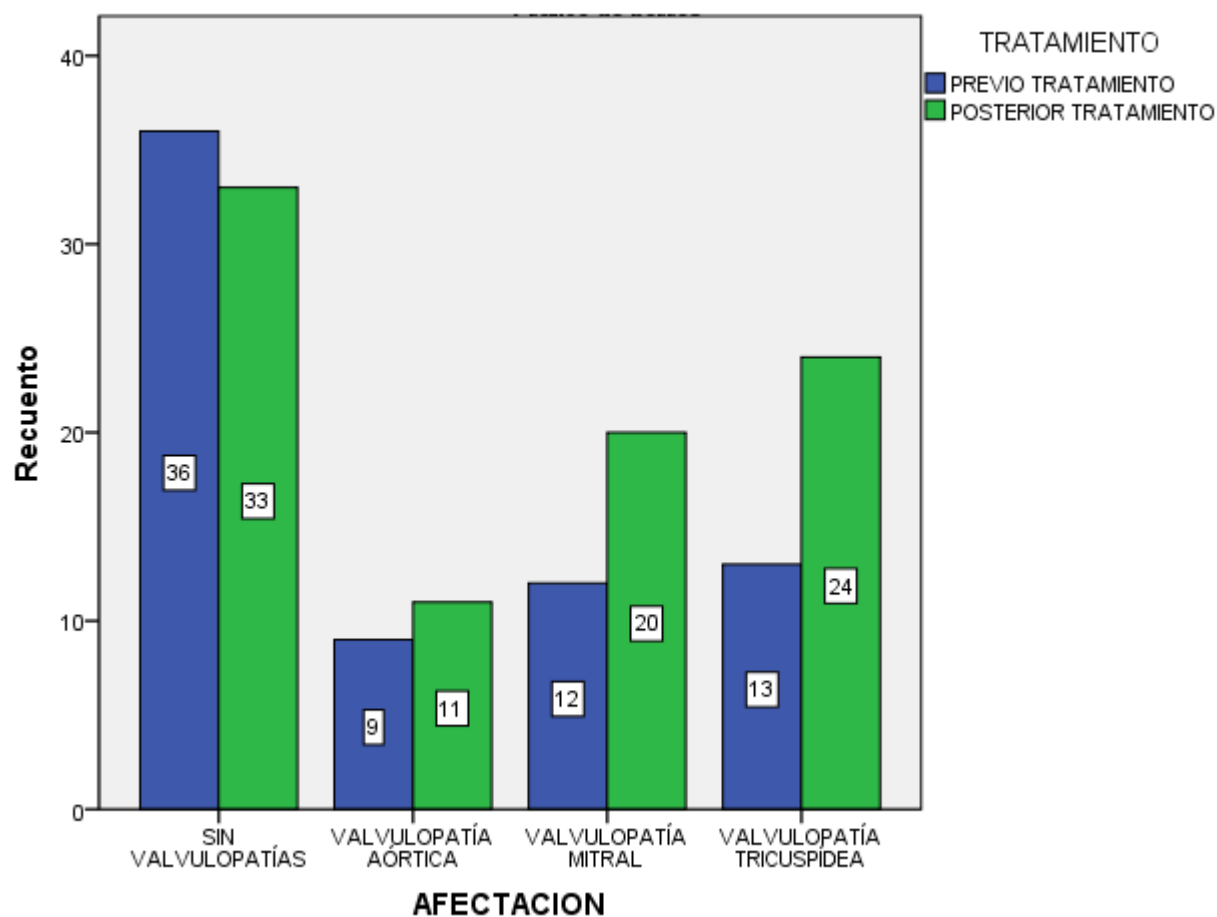
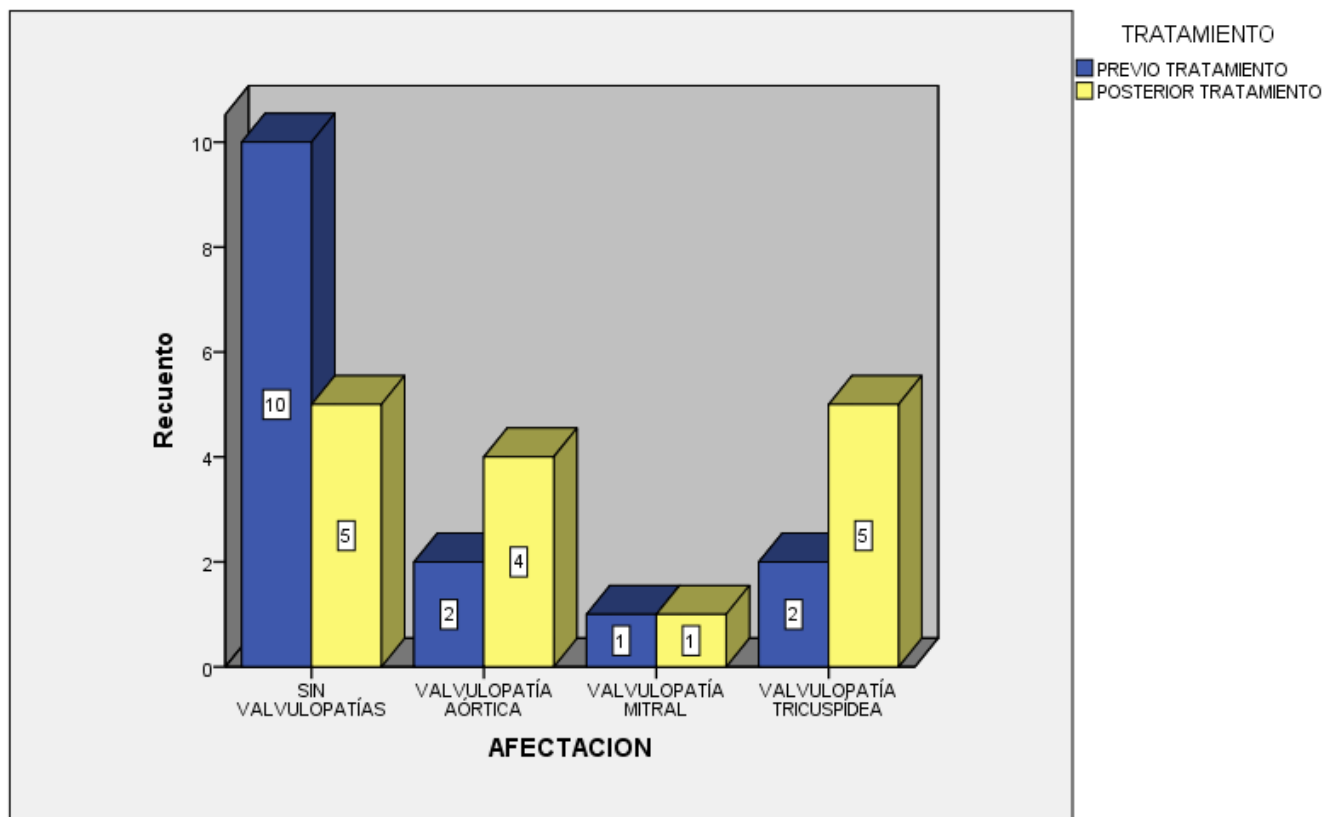


Tabla 5. Datos comparativos de afectación valvular pre y post tratamiento.

AFECTACIÓN	PRE TRATAMIENTO	POST TRATAMIENTO
SIN VALVULOPATÍAS	36	33
VALVULOPATÍA AÓRTICA	9	11
VALVULOPATÍA MITRAL	12	20
VALVULOPATÍA TRICUSPÍDEA	13	24

Figura 15. Comparación de ecocardiogramas basales y de control posterior al tratamiento con agonistas dopaminérgicos en los pacientes con acromegalia.



5. DISCUSIÓN

El número de estudios que han evaluado la relación entre el empleo de agonistas dopaminérgicos y la posibilidad de aparición de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas, es cada vez mayor. Esta relación está ampliamente investigada en casos de fármacos como fentermina y fenfluramina, los cuales han demostrado su indiscutible relación con valvulopatías cardíacas e hipertensión pulmonar (25). El estudio de Jick *et al.* (26) por ejemplo encontró un incremento en la aparición de insuficiencia aórtica en un periodo de tratamiento de cuatro meses con estos fármacos.

La aparición de valvulopatías cardíacas también se encuentra extensamente documentada en pacientes con síndrome carcinoide (27) (28). Zenettini *et al.* (3) y otros autores han demostrado la aparición de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Con respecto a la relación entre el empleo de agonistas dopaminérgicos y valvulopatías cardíacas en el tratamiento de la hiperprolactinemia, la bibliografía es extensa. Muchos estudios se refieren a población norteamericana pero también están presentes estudios en población europea que sería la más extrapolable a nuestro medio. Así mismo existen trabajos de etnias más diversas, por ejemplo, hindúes. Khare *et al.* (29),

estudiaron de forma retrospectiva un grupo de 100 pacientes a quienes se valoró su historial clínico por un período de diez años. El diseño, metodología y dosis media acumulada de cabergolina fue muy parecido al de estudios llevados a cabo en Europa o Norteamérica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas y los autores concluyeron que el empleo de cabergolina a la vista de los datos obtenidos parecía seguro. En cualquier caso, hay que ser muy prudentes al extrapolar estos resultados, considerando las diferencias genéticas y terapéuticas que pudiesen limitar la comparación con trabajos europeos y/o estadounidenses.

En España, existen pocos estudios que hayan investigado a fondo este tema. En una carta científica de Córdoba-Soriano J *et al.* (30), encontraron un 15% de prevalencia en pacientes en tratamiento con dosis bajas de agonistas dopaminérgicos por hiperprolactinemia. Hay que considerar que dicho estudio se realizó de forma retrospectiva e involucró a un número pequeño de pacientes (n=32), a quienes se comparó con voluntarios sanos.

En conjunto, la mayoría de estudios que se han realizado hasta ahora son de tipo retrospectivo. Las características de los pacientes involucrados han sido muy diversas; así como, la metodología y el período de tiempo investigado. El estudio óptimo para valorar a estos pacientes debería ser, evidentemente, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. Realizar este tipo de diseño resulta imposible desde

varios puntos de vista. Los pacientes con hiperprolactinemia que deben recibir tratamiento farmacológico deberían distribuirse entre los distintos agonistas dopaminérgicos disponibles. Existen características farmacocinéticas y farmacodinámicas que establecen grandes diferencias entre cabergolina y bromocriptina; sin contar, con su eficacia a largo plazo. La administración diaria de bromocriptina comparada con la administración una o dos veces por semana de cabergolina, plantean mucha dificultad al momento de realizar una administración a doble ciego de estos fármacos. La comparación con placebo resulta inaceptable desde el punto de vista ético. Además, el principal factor a comparar no es el tipo de fármaco en sí, sino los resultados ecocardiográficos antes y después del tratamiento. Existen multitud de comunicados y recomendaciones por parte de las distintas agencias reguladoras de medicamentos en Estados Unidos y Europa, pero no existe hasta ahora ninguna recomendación específica por parte de las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas internacionales con respecto a la indicación específica ni periodicidad de las revisiones ecocardiográficos de este tipo de pacientes; de tal forma, que no existe unanimidad al momento de establecer un protocolo de práctica clínica.

Considerando todos estos factores, el presente trabajo presenta varias fortalezas. Debemos mencionar entre ellas su diseño prospectivo, número importante de pacientes, seguimiento por un período largo de tiempo e inclusión de pacientes con acromegalia. Este último grupo presenta datos particulares que pueden resultar relevantes al

momento de la interpretación de datos, considerando que incluyen a pacientes que emplean generalmente una dosis mucho mayor de agonistas dopaminérgicos y que en la mayoría de casos la mantendrán de forma crónica.

De la misma manera, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Podemos mencionar entre ellas que, aunque todos los ecocardiogramas recibieron evaluación y validación final por un profesional experto en ecocardiografía cardíaca, fueron realizados por distintos médicos y/o técnicos, lo cual conlleva las variaciones propias intra e inter examinador que caracterizan a cualquier técnica.

Considerando todos los factores señalados, la comparabilidad del presente estudio con otros realizados en países europeos, sería aceptable y por lo tanto extrapolable a la población española, mediterránea y europea en general.

5.1 PRIMERA PARTE

El diseño de la primera parte de este estudio era muy similar al empleado por otros centros e investigadores; sin embargo, muchos de los resultados reportados de forma previa eran ampliamente distintos. Colao *et al.* (6) reportaron una prevalencia de 54% de pacientes con insuficiencia tricúspide de grado moderado al comparar 50 pacientes en tratamiento con cabergolina, quienes fueron comparados con controles similares en edad y sexo procedentes de su equipo médico. En estos casos, además se encontró una relación estadísticamente significativa con respecto a aquellos pacientes que empleaban una dosis acumulada de cabergolina por encima de la media.

El estudio de Colao *et al.* (6) presenta características particulares que deberían tenerse en cuenta. Los valores de tensión arterial sistólica y diastólica fueron más altos en los pacientes que presentaron valvulopatías, en comparación con las que no las presentaron. Grandes estudios como el Framingham (31) demostraron la relación de la hipertensión arterial con la valvulopatía mitral pero no con la tricúspide. Estos hallazgos podrían sugerir la participación de éste u otros factores quizá aún desconocidos en la génesis de patología valvular en este tipo de pacientes.

Otros investigadores han reportado hallazgos muy distintos. Bogazzi *et al.* (5) compararon 100 sujetos en tratamiento con cabergolina con

controles sanos emparejados por edad y sexo, procedentes también de su equipo médico y no encontraron diferencias con respecto al porcentaje de valvulopatías en ambos grupos. Vallette *et al.* (11) evaluaron 70 pacientes tratados con cabergolina, quienes en un periodo de tiempo promedio de 55 meses presentaron una prevalencia de valvulopatía mitral de grado moderado de 5,7 y 7,1% para casos y controles respectivamente.

Nuestros resultados son similares a los presentados por estos últimos grupos. El presente trabajo no encontró diferencias en el porcentaje de valvulopatía en ningún grupo. La prevalencia de valvulopatía tricuspídea fue de 11.1 % y 14,3 % para casos y controles respectivamente ($p=0,66$). La prevalencia de valvulopatía mitral fue de 21% y 14,3% para casos y controles respectivamente ($p=0.72$). En ambos casos corresponden a valvulopatía de grado 1 (insuficiencia leve).

La dosis media acumulada de cabergolina en la primera parte de este trabajo fue de 232,02 mg. Inferior a la del estudio de Colao *et al.* (6) pero bastante similar a la de los estudios de Bogazzi *et al.* (5) y Vallette *et al.* (11).

Con respecto a la bibliografía previa, esta investigación en su primera parte presentó varias fortalezas. El número de pacientes ($n= 81$),

tiempo de seguimiento y dosis media acumulada de cabergolina es aceptable y comparable al de otros grupos. Además, fue posible en esta parte documentar datos de pacientes en tratamiento con bromocriptina y quinagolide. Los resultados no demostraron diferencias estadísticamente significativas. Si bien es cierto que son fármacos que cada vez se emplean menos y que no se han relacionado en gran medida con las valvulopatías cardíacas, el tener datos de fármacos que no han sido mayormente valorados en otros estudios puede resultar de utilidad para tener una visión más amplia de tratamiento.

Como es de suponer, también existieron limitaciones. Aunque se evaluaron no sólo las características ecográficas y farmacológicas sino también las particularidades clínicas de los pacientes, no existió una documentación expresa de la tensión arterial como en el estudio de Colao *et al.* (6). De todas formas, otros estudios (5) (11) que tampoco valoraron esta condición, encontraron resultados similares a los nuestros. Adicionalmente, en la actualidad se desconoce si esta característica particular de dicho estudio tiene relación de causalidad o presenta relevancia en la práctica clínica.

Los ecocardiogramas transtorácicos fueron realizados por diferentes profesionales y este hecho, como se ha explicado en líneas previas, puede determinar variabilidad intra o inter examinador. En cualquier caso, todos los técnicos y/o cardiólogos desconocían si el paciente

correspondía a un paciente de pre o post tratamiento y/o el tipo o dosis del fármaco con el que se encontraba. La validación final de cada prueba fue y ha sido realizada por diferentes facultativos del Servicio de Cardiología, personal experto en interpretación de ecocardiografía cardíaca en todos los casos. Hay que considerar también, que la gran mayoría de estudios o no han reportado esta característica o si lo han hecho, han realizado un estudio parcialmente ciego como el nuestro. La realización de un estudio completamente ciego, si bien es cierto podría haber sido posible, hubiese incrementado de forma importante la carga asistencial de un único profesional de otro servicio médico; y por lo tanto, no fue diseñado de tal forma y no suele ser posible en la gran mayoría de los centros, aun siendo de referencia como el nuestro.

Nuestro grupo de control, aunque emparejado por edad y sexo, fue pequeño en esta primera parte ($n= 17$). Se decidió realizarlo de esta forma al considerar que un estudio de casos y controles con un mayor número de pacientes no aportaría mayores datos científicos con respecto a la bibliografía existente hasta ese momento, y que el mayor aporte se realizaría al continuar con esta primera parte, a través de un estudio diseñado de forma prospectiva a largo plazo.

5.2 SEGUNDA PARTE

La bibliografía es extensa como se ha comentado ya, pero los estudios prospectivos son más bien limitados. Hace pocos meses fue publicado un estudio prospectivo observacional por un grupo belga con un diseño muy similar al nuestro. De tal forma que de manera directa o indirecta servirá de base a la discusión de nuestros resultados. En dicho trabajo, Vroonen *et al.* (21) estudiaron a un grupo de 100 pacientes en tratamiento con cabergolina por adenomas hipofisarios (micro y macroprolactinomas) o hiperprolactinemia idiopática. El tiempo medio de seguimiento fue de 62.5 meses (rango intercuartil: 34.75 - 77.0). La dosis media acumulada de cabergolina fue de 277,8 mg (rango intercuartil: 121.4 - 437,8). Los ecocardiogramas fueron realizados en el mismo equipo y por los mismos técnicos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pruebas pre y post tratamiento. Este trabajo incorporó también el estudio de “tenting” área. Tampoco se encontraron diferencias.

El estudio italiano de Auriemma *et al.* (32) estudió a 40 pacientes a quienes se siguió de forma prospectiva por aproximadamente 5 años. La dosis media acumulada de cabergolina fue de 49 mg a los dos años y de 149 mg a los cinco, aunque se registró una amplia variación

en el rango, tanto de dosis del fármaco, como de tiempo de seguimiento. No se encontraron diferencias entre los grupos.

Nuestro trabajo ha encontrado resultados similares con ciertas particularidades que pueden considerarse como fortalezas. El tiempo de seguimiento en nuestro estudio fue mayor: $74,42 \pm 27,44$ meses. La dosis media acumulada de cabergolina fue también mayor en todos los casos: macroprolactinomas $514,8 \pm 171,6$ mg., microprolactinomas $343,2 \pm 85,8$ mg. y acromegalia 626 ± 313 mg. No hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos pre y post tratamiento. En ninguno de los 134 pacientes iniciales ni en los 67 que finalmente fueron estudiados en la segunda parte, se documentaron valvulopatías significativas a nivel de la válvula pulmonar. Estos resultados tan explícitos no concuerdan con los de la bibliografía que le precede. Se desconoce la causa y significado de estos hallazgos, pero considerando la población estudiada en su conjunto, no parecen ser fruto de la casualidad.

Probablemente este es el estudio donde se ha reportado una mayor dosis media acumulada del fármaco. Ciertos estudios retrospectivos habían encontrado mayor prevalencia de valvulopatías en pacientes con una dosis acumulada por encima de la media (6). Nuestro trabajo en su primera parte no encontró tal relación con ninguno de los tres fármacos estudiados. Esta segunda parte tampoco los ha encontrado

y además los datos son acordes a los pocos estudios de tipo prospectivo que existen al momento (21) (32).

Delgado *et al.* (18), reportó una alta prevalencia de calcificaciones en la válvula aórtica al estudiar a 74 pacientes tratados con cabergolina y que tuvieron un seguimiento de dos años. El estudio en mención fue la continuación de forma prospectiva del estudio llevado a cabo por Kars *et al.* (7), en el cual se reportó una mayor frecuencia de calcificaciones valvulares aórticas en las pruebas basales. En nuestra valoración prospectiva, no se ha encontrado una mayor prevalencia de dichas calcificaciones. Los mismos resultados fueron reportados por el equipo de Vroonen *et al.* (21) con una investigación similar a la nuestra.

5.2.1 PACIENTES CON ACROMEGALIA.

La literatura acerca de este tipo de hallazgos en pacientes en tratamiento con cabergolina por acromegalia, ha sido más bien escasa. Maione *et al.* (33) evaluaron un grupo de 26 pacientes con acromegalia en tratamiento con cabergolina, a quienes compararon con un grupo control de personas sanas sin recibir este tratamiento. Se realizó un seguimiento de por lo menos cuatro años y la incidencia de insuficiencias valvulares fue la misma en ambos grupos.

Recientemente, De Vecchis *et al.* (34) reportó un meta-análisis acerca del uso de cabergolina y el riesgo de desarrollar enfermedad valvular cardíaca. Encontraron una tendencia a desarrollar valvulopatía tricúspide de tipo leve a moderado. En su análisis, se valoraron siete estudios que compararon datos de 444 casos tratados *versus* 954 controles. Ellos concluyeron que, aunque los datos sugieren una seguridad global de la cabergolina, una revisión ecocardiográfica periódica no debería evitarse aún si la dosis de cabergolina es muy baja. Siguiendo la misma línea, muchas agencias de control como por ejemplo la FDA de Estados Unidos, establecen una recomendación para la realización de un ecocardiograma de control anual en todos los pacientes que se encuentren en tratamiento con cabergolina.

Por otro lado, distintos autores han empezado a recomendar directrices distintas de cara a los hallazgos de la literatura actual. Caputo *et al.* (35) realizaron una revisión sistemática de 21 estudios y considerando la muy baja probabilidad de aparición o empeoramiento de valvulopatías cardíacas en estos pacientes, la recomendación de un control ecocardiográfico anual parece exagerada y no estar acorde a las últimas evidencias científicas. Este grupo propone mantener el control ecográfico anual solo en un grupo muy seleccionado de pacientes: aquellos con soplo audible, aquellos que han recibido tratamiento por un tiempo superior a cinco años a una dosis mayor de 3 mg por semana, o aquellos que mantienen un tratamiento con cabergolina por encima de los 50 años.

Aunque no se trate de una muestra grande (n= 15), se realizó la comparación entre las pruebas pre y post tratamiento en el subgrupo de pacientes con acromegalia. Considerando que se trata de pacientes intervenidos quirúrgicamente, con dosis más altas de cabergolina y empleadas en combinación con otros fármacos; así como por un periodo de tratamiento mucho mayor, cabría esperar la posibilidad de que la aparición de valvulopatías *de novo* el empeoramiento de las previas, fuese algo evidente. Además, la acromegalia, de por sí puede inducir afectación cardíaca de diferente índole que está ampliamente estudiada y que puede representar una

gran morbilidad y mortalidad para los pacientes. Se pueden incluir hipertensión arterial, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, arritmias, aterosclerosis, enfermedad coronaria entre otras patologías. Aunque la fisiopatología de cada complicación no está completamente definida y que quizá tendría una etiología multifactorial, una suma de factores como exceso de hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), edad, prolongada duración de la enfermedad y coexistencia de otros factores de riesgo podrían representar variables importantes (36). Si a ello sumamos el manejo farmacológico de la pluripatología que suelen presentar estos pacientes; resultan imprescindibles recomendaciones precisas para el diagnóstico y tratamiento adecuado de cualquier comorbilidad. Por otro lado, a pesar de los esfuerzos que se han realizado para que el diagnóstico de la acromegalia se realice de forma temprana; a fin de permitir un abordaje quirúrgico precoz con mayores tasas de curación, el diagnóstico tardío y la persistencia de la enfermedad después de la cirugía sigue siendo la norma aún hoy en día. Consecuentemente, aportar datos que establezcan la seguridad de cabergolina en dosis acumuladas incluso más altas que las que han registrado los trabajos previos, constituye un aporte muy importante a la práctica clínica diaria. Aun considerando todos estos factores, que quizá hubiesen podido condicionar resultados muy adversos, nuestros datos no han encontrado diferencias significativas en la aparición o empeoramiento de patología valvular cardíaca, en los pacientes con acromegalia, en los grupos pre y post tratamiento.

Desde el punto de vista general; si consideramos que el número de pacientes con acromegalia en el único estudio comparable al presente, incluía una muestra pequeña y sólo ligeramente superior a la nuestra ($n= 26$), los resultados que se desprenden de nuestra investigación parecen ser perfectamente comparables y relevantes.

Evidentemente deben tomarse en cuenta limitaciones de nuestro estudio. El número de pacientes estudiados sin llegar a ser extenso como en el de Vroonen *et al.* (21), sí es considerable y además supera nuestro cálculo muestral ($n=54$). El “tenting” área no fue evaluado en nuestro estudio. Aunque se ha reportado su utilidad en la valvulopatía mitral, se desconoce el alcance que este valor podría suponer para la evaluación del prototipo específico de pacientes en tratamiento con cabergolina; por lo tanto, desconocemos si representa una gran debilidad de nuestro estudio o no.

Como se mencionó en la primera parte, el que los ecocardiogramas ecocardiográficos no hayan sido interpretados y validados por la misma persona siempre debe tenerse en mente. De todas formas, el estudio de Vroonen *et al.* (21) explica en su diseño y metodología que se empleó el mismo aparato y fue realizado por los mismos técnicos. No se menciona si la validación de las pruebas fue realizada por la misma persona o no.

Nuestro estudio prospectivo confirma que el tratamiento con cabergolina no ha incrementado el riesgo de valvulopatías cardíacas en nuestra serie de pacientes con hiperprolactinemia y acromegalia. Si los datos son considerados en conjunto con la bibliografía existente de tipo retrospectiva, prospectiva y en conjunto con meta-análisis, el empleo de cabergolina a las dosis empleadas en patología endocrinológica es seguro en la gran mayoría de pacientes. Una valoración ecoardiográfica anual y de forma universal no parece estar indicada y debería establecerse de forma individual a través de características clínicas y/o ecográficas de nuestros pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos no incrementó la prevalencia de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas en nuestra serie de pacientes con prolactinomas y acromegalia, tanto en la valoración de tipo retrospectivo, como en el seguimiento prospectivo.
2. El tipo de agonista dopaminérgico empleado no demostró diferencias en cuanto a los resultados ecocardiográficos, según se documentó en la primera parte de este estudio.
3. Los pacientes que emplearon una dosis media acumulada de agonistas dopaminérgicos por encima de la media no presentaron una mayor prevalencia de valvulopatías cardíacas clínicamente significativas, considerando además que nuestro trabajo reportó una mayor dosis media acumulada de cabergolina en comparación con la bibliografía existente.
4. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos en nuestros pacientes no incrementó el tipo ni el grado de afectación valvular cardíaca. Los pacientes de nuestro grupo de estudio no presentaron ninguna afectación en válvulas pulmonares de forma basal ni al final del seguimiento. Tampoco presentaron valvulopatías de tipo moderado ni grave en los ecocardiogramas basales ni en los de control post tratamiento.

5. El tiempo medio de seguimiento en nuestro grupo de pacientes fue superior al de otros estudios, permitiéndonos tener quizá la visión a más largo plazo de este tipo de pacientes que se ha presentado hasta hoy.
6. Los datos actuales no avalan la realización de ecocardiogramas de control anual en todos los pacientes, considerando la seguridad a largo plazo del tratamiento con cabergolina que está aportando nuestro estudio y otros de características similares.
7. El control periódico ecográfico en este tipo de individuos debiera decidirse de forma individualizada, considerando las características clínicas y ecográficas de cada paciente.
8. Considerando la evidencia disponible en este momento; las Sociedades Científicas debieran incluir en sus guías clínicas, recomendaciones específicas acerca de la valoración ecocardiográfica de este tipo de pacientes. Esto permitiría una optimización del recurso humano y tecnológico, evitando la realización de pruebas innecesarias que incrementen los costos de nuestros sistemas sanitarios.

7. REFERENCIAS

1. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007; 356:29–38.
2. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M. et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004; 363:1179–1183.
3. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:39–46.
4. Fishman A. Aminorex to Fen/Phen. An Epidemic Foretold. *Circulation*. 1999; 99:156-161.
5. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J ClinPract*. 2008; 62:1864–1869.
6. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation

in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3777–3784.

7. Kars M, Delgado V, Holman E, Feelders R, Smit J, Romijn J et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3348–3356.

8. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly A, Burlacu M, Betea D et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:1–5.

9. Wakil A, Rigby S, Clark A, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin S. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: R11–R14.

10. Tan T, Cabrita I, Hensman D, Grogono J, Dhillo W, Baynes K et al. Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73: 369–374.

11. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009; 12: 153–157.

12. Elenkova A, Shabani R, Kalinov, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with

prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:17–25.

13. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass J. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:104–108.

14. Lafeber M, Stades A, Valk G, Cramer M, Teding van Berkhout F, Zelissen P. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 667–675.

15. Nachtigall L, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller B et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 53–58.

16. MHRA. Ergot-derived dopamine agonists: risk of fibrotic reactions. 2008. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ergot-derived-dopamine-agonists-risk-of-fibrotic-reactions>.

17. Sherlock M, Toogood A, Steeds R. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia and cardiac valve dysfunction; a lot done but much more to do. *Heart*. 2009; 95: 522–523.

18. Delgado V, Biermasz N, Van Thiel S, Ewe S, Marsan N, Holman E et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:99–105.

19. Gómez-Doblas J. Valvulopatías en la mujer: diferencias de sexo en España. *Rev EspCardiolSupl.* 2008; 8: 42D-48D.
20. Nkomo V, Gardin J, Skelton T, Gottdiener J, Scott C, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006; 368: 1005-1011.
21. Vroonen L, Lancellotti P, Tomé Garcia M, Dulgheru R, Almanza M, Maiga I et al. Prospective, long-term study of the effect of cabergoline on valvular status in patients with prolactinoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Endocrine.* 2017; 55:239–245
22. Melmed, S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin EndocrinolMetab.* 2011; 96(2): 273-288.
23. Zoghbi W, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn P, Kraft C, Levine R et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16(7), 777–802.
24. Senatra, P. Valor de la ecocardiografía en la insuficiencia mitral “Evaluación funcional como guía terapéutica”. *Rev Fed ArgCardiol.* 2014;43(4): 171-175.
25. Connolly H, Crary J, McGoon M, Hensrud D, Edwards B, Edwards W et al. Valvular heart disease associated with

fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997; 337 (9): 581–588.

26. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch L, Meier C, Jick S, Derby L. A Population-Based Study of Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med.* 1998; 339 (11): 719-724.

27. Pellikka P, Tajik A, Khandheria B, Seward J, Callahan J, Pitot H et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation.* 1993; 87(4): 1188–1196. P.A. Robiolio, V.H. Rigolin, J.S. Wilson, J.K. Harrison, L.L.

28. Robiolio P, Rigolin V, Wilson J, Harrison J, Sanders L, Bashore T et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation.* 1995; 92(4): 790–795.

29. Khare S, Lila A, Patil R, Phadke M, Kerkar P, Bandgar T et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J EndocrinolMetab.* 2017; 21(1): 154–159.

30. Córdoba-Soriano J, Lamas-Oliveira C, Hidalgo-Olivares V, Tercero-Martínez A, Barambio-Ruíz M, Salas-Nieto J. Afección valvular cardiaca por dosis bajas de cabergolina en pacientes hiperprolactinémicos. *Rev EspCardiol.* 2013;66(5):403–415.

31. Singh J, Evans J, Levy D, Larson M, Freed L, Fuller D et al. 1999 Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999; 83:897–902.
32. Auriemma R, Pivonello R, Perone Y, Grasso L, Ferreri L, Simeoli C et al. Safety of long term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169(3), 359–366.
33. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(9): E1714–E1719.
34. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies. *Herz.* 2013; 38(8): 868–880.
35. Caputo C, Prior D, Inder W. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (11):906-13.
36. Ramos-Leví A, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* 2017; 55 (2): 346–359.